This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

+ *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.

+ *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.

+ *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.

+ *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter `http://books.google.com` durchsuchen.

ANKÜNDIGUNG.

Der vorliegende 51. Band der Sammlung Wissenschaft bringt eine Zusammenstellung der Erfolge, welche im Laufe der Jahre in der synthetischen Herstellung von Pflanzenalkaloiden erzielt worden sind. Es sind demgemäß nach einer kurzen Einleitung über die Konstitution der betreffenden Alkaloide die Reaktionen besprochen, mit deren Hilfe der synthetische Aufbau derselben ausgeführt wurde. In besonderem Kapitel ist derjenigen Arbeiten gedacht, welche sich mit der Überführung des einen Alkaloids in ein anderes befassen. Zum Schluß werden auch noch einige Reaktionen besprochen, welche zu wichtigen Spaltungsprodukten von Alkaloiden führen. Der Verfasser hat auf diese Weise versucht, allen denen, welche sich über den künstlichen Aufbau von Pflanzenalkaloiden unterrichten wollen, Chemikern, Physiologen, Pharmakologen usw., eine kurze Übersicht zu geben.

Braunschweig, im Oktober 1913.

Friedr. Vieweg & Sohn.

THE UNIVERSITY LIBRARIES

Verlag von Friedr. Vieweg & Sohn in Braunschweig.

DIE WISSENSCHAFT.

Sammlung von Einzeldarstellungen aus den Gebieten der Naturwissenschaft und der Technik.

Bis jetzt erschienen:

1. Band: **Untersuchungen über die radioaktiven Substanzen** von **Mme. S. Curie.** Übersetzt und mit Literaturergänzungen versehen von **W. Kaufmann.** Dritte Auflage. Mit 14 Abbild. Preis ℳ 3,—, geb. ℳ 3,80.

2. Band: **Die Kathodenstrahlen** von Prof. Dr. **G. C. Schmidt.** Zweite verbesserte u. verm. Auflage. Mit 50 Abbild. Preis ℳ 3,—, geb. ℳ 3,60.

3. Band: **Elektrizität und Materie** von Prof. Dr. **J. J. Thomson.** Autorisierte Übersetzung von **G. Siebert.** Zweite verbesserte Auflage. Mit 21 Abbildungen. Preis ℳ 3,—, geb. ℳ 3,60.

4. Band: **Die physikalischen Eigenschaften der Seen** von Dr. **Otto Freiherr von und zu Aufsess.** Mit 36 Abbild. Preis ℳ 3,—, geb. ℳ 3,60.

5. Band: **Die Entwickelung der elektrischen Messungen** von Dr. **O. Frölich.** Mit 124 Abbild. Preis ℳ 6,—, geb. ℳ 6,80.

6. Band: **Elektromagnetische Schwingungen und Wellen** von Prof. Dr. **Josef Ritter v. Geitler.** Mit 86 Abbild. Preis ℳ 4,50, geb. ℳ 5,20.

7. Band: **Die neuere Entwickelung der Kristallographie** von Prof. Dr. **H. Baumhauer.** Mit 46 Abbild. Preis ℳ 4,—, geb. ℳ 4,60.

8. Band: **Neuere Anschauungen auf dem Gebiete der anorganischen Chemie** von Prof. Dr. **A. Werner.** Dritte durchgesehene und vermehrte Auflage. 1913. Preis ℳ 11,—, geb. ℳ 12,—.

9. Band: **Die tierischen Gifte** von Dr. **Edwin S. Faust.** Preis ℳ 6,—, geb. ℳ 6,80.

10. Band: **Die psychischen Maßmethoden** von Dr. **G. F. Lipps.** Mit 6 Abbild. Preis ℳ 3,50, geb. ℳ 4,10.

11. Band: **Der Bau des Fixsternsystems** von Prof. Dr. **Hermann Kobold.** Mit 19 Abbild. und 3 Tafeln. Preis ℳ 6,50, geb. ℳ 7,30.

12. Band: **Die Fortschritte der kinetischen Gastheorie** von Prof. Dr. **G. Jäger.** Mit 8 Abbild. Preis ℳ 3,50, geb. ℳ 4,10.

13. Band: **Petrogenesis** von Prof. Dr. **C. Doelter.** Mit 1 Lichtdrucktafel und 5 Abbild. Preis ℳ 7,—, geb. ℳ 7,80.

14. Band: **Die Grundlagen der Farbenphotographie** von Dr. **B. Donath.** Mit 35 Abbild. u. 1 farb. Ausschlagtafel. Preis ℳ 5,—, geb. ℳ 5,80.

15. Band: **Höhlenkunde** mit Berücksichtigung d. Karstphänomene von Dr. phil. **Walther von Knebel.** Mit 42 Abbild. Preis ℳ 5,50, geb. ℳ 6,30.

16. Band: **Die Eiszeit** von Prof. Dr. **F. E. Geinitz.** Mit 25 Abbild., 3 farbigen Tafeln und einer Tabelle. Preis ℳ 7,—, geb. ℳ 7,80.

17. Band: **Die Anwendung der Interferenzen** in der Spektroskopie u. Metrologie von Dr. **E. Gehrcke.** Mit 73 Abbild. Preis ℳ 5,50, geb. ℳ 6,20.

Verlag von Friedr. Vieweg & Sohn in Braunschweig.

DIE WISSENSCHAFT

Sammlung von Einzeldarstellungen aus den Gebieten der Naturwissenschaft und der Technik.

18. Band: **Kinematik organischer Gelenke** von Prof. Dr. **Otto Fischer.** Mit 77 Abbild. Preis ℳ 8,—, geb. ℳ 9,—.

19. Band: **Franz Neumann und sein Wirken als Forscher und Lehrer** von Prof. Dr. **A. Wangerin.** Mit einer Textfigur und einem Bildnis Neumanns in Heliogravüre. Preis ℳ 5,50, geb. ℳ 6,20.

20. Band: **Die Zustandsgleichung der Gase u. Flüssigkeiten u. die Kontinuitätstheorie** v. Prof. Dr. **J. P. Kuenen.** Mit 9 Abb. Preis ℳ 6,50, geb. ℳ 7,10.

21. Band: **Radioaktive Umwandlungen** von Prof. **E. Rutherford.** Übersetzt von **M. Levin.** Mit 53 Abbild. Preis ℳ 8,—, geb. ℳ 8,60.

22. Band: **Kant und die Naturwissenschaft** von Prof. Dr. **Edm. König.** Preis geh. ℳ 6,—, geb. ℳ 7,—.

23. Band: **Synthetisch-organische Chemie d. Neuzeit** von Prof. Dr. **Jul. Schmidt.** Preis ℳ 5,50, geb. ℳ 6,20.

24. Band: **Die chemische Affinität und ihre Messung** von Dr. **Otto Sackur.** Mit 5 Abbildungen im Text. Preis ℳ 4,—, geb. ℳ 4,80.

25. Band: **Die Korpuskulartheorie der Materie** von Prof. Dr. **J. J. Thomson.** Deutsch von G. Siebert. Mit 29 Abbild. Preis ℳ 5,—, geb. ℳ 5,80.

26. Band: **Die Bindung des atmosphärischen Stickstoffs in Natur und Technik** von Dr. **P. Vageler.** Mit 16 Abbildungen im Text und auf 5 Tafeln. Preis ℳ 4,50, geb. ℳ 5,20.

27. Band: **Die Schwerebestimmung an der Erdoberfläche** von Prof. Dr. **Joh. Bapt. Messerschmitt.** Mit 25 Abbildungen. Preis ℳ 5,—, geb. ℳ 5,80.

28. Band: **Die Kraftfelder** von Prof. Dr. **V. Bjerknes.** Mit 29 Abbildungen. Preis ℳ 7,—, geb. ℳ 7,80.

29. Band: **Physiologie der Stimme und Sprache** von Prof. Dr. **Hermann Gutzmann.** Mit 92 Abbildungen im Text und auf 2 Tafeln, zum Teil in Farbendruck. Preis geh. ℳ 8,—, geb. ℳ. 9,—.

30. Band: **Die atmosphärische Elektrizität.** Methoden und Ergebnisse der modernen luftelektrischen Forschung von Prof. **H. Mache** und Prof. **E. v. Schweidler.** Mit 20 Abbildungen. Preis ℳ 6,—, geb. ℳ 6,80.

31. Band: **Das Klimaproblem der geologischen Vergangenheit und historischen Gegenwart** von Dr. **Wilh. R. Eckardt.** Mit 18 Abbildungen und 4 Karten. Preis ℳ 6,50, geb. ℳ 7,10.

32. Band: **Lichtbiologie.** Die experimentellen Grundlagen der modernen Lichtbehandlung, zusammengestellt von Dr. **Albert Jesionek,** Professor an der Universität Gießen. 1910. Preis ℳ 4,—, geb. ℳ 4,80.

33. Band: **Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Legierungen.** Von Prof. Dr. **Bernh. Dessau.** Mit 82 Abbild. Preis ℳ 7,—, geb. ℳ 8,—.

34. Band: **Die elektrische Fernübertragung von Bildern.** Von Dr. **Rob. Pohl** Mit 25 Abbildungen. Preis ℳ 1,80, geb. ℳ 2,50.

THE UNIVERSITY OF MICHIGAN
GRADUATE LIBRARY

DATE DUE

MAR 2 1978

MAR 2 1978

DIE WISSENSCHAFT

SAMMLUNG VON EINZELDARSTELLUNGEN AUS DEN GEBIETEN DER NATURWISSENSCHAFT UND DER TECHNIK

BAND 51

DER HEUTIGE STAND DER SYNTHESE

VON

PFLANZENALKALOIDEN

VON

DR. HUGO BAUER

BRAUNSCHWEIG

DRUCK UND VERLAG VON FRIEDR. VIEWEG & SOHN

1913

DER HEUTIGE STAND DER SYNTHESE

VON

PFLANZENALKALOIDEN

VON

DR. HUGO BAUER

PRIVATDOZENT AN DER KGL. TECHNISCHEN HOCHSCHULE

STUTTGART

BRAUNSCHWEIG

DRUCK UND VERLAG VON FRIEDR. VIEWEG & SOHN

1913

QD
421
.B34.4

Alle Rechte,
namentlich das Recht der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten.

Copyright, 1913, by Friedr. Vieweg & Sohn,
Braunschweig, Germany.

Gen Lib
Contin
Harr
9-21-66

VORWORT.

Die Mannigfaltigkeit, mit welcher die belebte Natur in der Bildung von chemischen Stoffen arbeitet, ist in der Alkaloidchemie besonders deutlich. Die Alkaloide sind mehr oder weniger kompliziert aufgebaute Substanzen, deren chemische Struktur in vielen Fällen erst durch langjährige und mühevolle Untersuchung aufgeklärt werden konnte; in anderen Fällen ist es trotz zahlreicher Arbeiten noch nicht möglich, eine eindeutige Strukturformel aufzustellen. Es ist natürlich, daß auch einer Synthese einzelner Alkaloide sehr große Schwierigkeiten entgegenstehen. Zu ihrer Verwirklichung reichen eben mitunter die bisher bekannten Arbeitsmethoden der organischen Chemie nicht aus und man ist genötigt, nach neuen Reaktionen zu suchen. Immerhin hat sich im Laufe der Jahre die Anzahl der den verschiedenen Körperklassen angehörenden und synthetisch aufgebauten Alkaloide wesentlich vermehrt. Der vorliegende 51. Band der Sammlung Wissenschaft bezweckt eine Zusammenstellung der Resultate, welche in dieser Richtung bis heute erzielt worden sind.

INHALTSVERZEICHNIS.

Seite

Konstitution der Alkaloide 8
Synthese der Alkaloide 16
I. Alkaloide der Pyridingruppe 17
Coniin 18
Piperin 22
Arecaidin und Arecolin 25
Trigonellin 30
Nicotin 32
II. Alkaloide der Tropangruppe 37
Tropeine 53
Atropin 53
Hyoscyamin 55
Tropacocain 57
Cocain 57
Cinnamoylcocain 66
Truxilline 66
Tropeine 69
III. Alkaloide der Isochinolingruppe 70
Papaverin 70
Laudanosin 74
Berberin 79
Narkotin 83
Hydrastin 92
Stachydrin (Anhang) 95
IV. Alkaloide der Puringruppe 97
Coffein 98
Theobromin 109
Theophyllin 113
V. Oxyphenylalkylaminbasen 117
p-Oxyphenyläthylamin 118
Hordenin 121

Seite

VI. Übergänge der einzelnen Alkaloide ineinander 124
A. Übergang aus der Benzylisochinolinreihe in die Phenanthrenreihe 126
B. Übergänge der Opiumalkaloide ineinander 129
C. Hydrastinin aus Berberin 131
VII. Synthese von Spaltungsprodukten der Alkaloide 131
1. Synthese der racemischen Chinoloiponsäure 132
2. Synthese des Chinuclidins aus γ-Pikolin 135
3. Synthese des Cinchonins aus Cinchotoxin 136
4. Synthese des Morpholchinons aus Phenanthren 137
5. Synthese des beim Abbau des Thebenins erhaltenen 3,4-Dimethoxy-8-äthoxyphenanthrens 138
Literaturübersicht 142
Sachregister 143

Die Verwendung von Pflanzen zu Heilzwecken ist alt. Sie wurden schon im Altertum in Form von Essenzen, Tinkturen und Salben von den damaligen Ärzten verwendet. Um die Ursache der spezifischen Wirkung gewisser Pflanzen hat man sich aber damals nicht viel gekümmert. Erst als die Chemie im allgemeinen sich immer weiter entwickelte, kam man auch in diesem speziellen Falle zu der Ansicht, daß in den betreffenden Pflanzen Stoffe enthalten sein müssen, welche die Träger dieser physiologischen Wirkung sind. Die Pflanzen wurden nun daraufhin untersucht. Den ersten ausschlaggebenden Erfolg in dieser Richtung hatte der Apotheker Sertürner in Einbeck bei Hannover, welcher aus dem Opium einen krystallinischen Körper isolieren konnte. Es war dies das Morphin. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß vor der Entdeckung des Morphins durch Sertürner auch von anderen Chemikern aus dem Opium schon salzartige Produkte erhalten wurden, so von Buchholz im Jahre 1802, von Derosne im Jahre 1803 und von Seguin im Jahre 1804. Aber alle von diesen hergestellte Präparate waren nicht rein. Sertürner isolierte das reine Morphin im Jahre 1805 aus Opium, und erkannte es 1817 als denjenigen Bestandteil dieser Droge, welchem sie ihre spezifische Wirkung verdankt. Auf Grund seiner weiteren Untersuchung konnte er aber auch noch mehr über die Chemie desselben angeben. Er erkannte, daß dasselbe Stickstoff enthält, und bemerkte auch die basische Eigenschaft desselben. Diese letztere hat übrigens auch Seguin schon an dem von ihm aus dem Opium erhaltenen Produkt erkannt, er glaubte jedoch, daß diese Eigenschaft von einer Verunreinigung herrühre, wie ja sein Produkt an und für sich noch sehr unrein war.

Die Entdeckung Sertürners verursachte allgemeines Aufsehen unter den damaligen Chemikern. Man untersuchte nun auch andere Pflanzen auf basische Bestandteile und konnte hierbei

noch weitere derartige Körper isolieren. Diese Untersuchungen waren ungemein fruchtbringend, was schon daraus hervorgeht, daß bis zum Jahre 1835 über dreißig verschiedene Pflanzenbasen isoliert werden konnten.

Die wichtigsten Pflanzenbasen sind in der nachfolgenden Tabelle unter Beifügung der Jahreszahl ihrer Entdeckung zusammengestellt:

Morphin	(1805) 1817	Theobromin	1842
Narcotin	1817	Papaverin	1848
Strychnin	1818	Spartein	1851
Piperin	1819	Cevadin	1855
Brucin	1819	Cocain	1860
Chinin und Cinchonin	1820	Hydrastin	1862
Caffein	1820	Physostigmin	1864
Corydalin	1826	Pilocarpin	1874
Coniin	1827	Pelletierin	1877
Nicotin	1828	Trigonellin	1885
Atropin	1831	Theophyllin	1888
Codein	1832	Arecolin	1888
Narcein	1832	Scopolamin	1888
Aconitin	1833	Stachydrin	1890
Colchicin	1833	Tropacocain	1891
Tebain	1835	Yohimbin	1896
Harmalin	1841		

Die Alkaloide sind im Pflanzenreiche sehr verbreitet, aber unter den einzelnen Pflanzenfamilien sehr ungleich verteilt. Es gibt Familien, welche sehr reich an alkaloidführenden Arten sind, während sie andererseits bei ganzen Familien fehlen können. So finden wir Alkaloide nur ganz vereinzelt bei Pflanzen, welche zu den Monocotyledonen gehören, es sind nur Angehörige der Colchicaceen, bei denen das Colchicin, Veratrin, Cevadin und Jervin vorkommt. Ebenso ist es mit den Kryptogamen, man hat hier nur das p-Oxyphenyläthylamin im Mutterkorn und das Lycopodin im Lycopodium. Diejenigen Familien, welche sehr reich an Alkaloiden sind, gehören den Dicotyledonen an, und hier sind es vorzugsweise die Papaveraceen, Solanaceen, Ranunculaceen und Rubiaceen. Immerhin ist auffallend, daß bei der großen Familie der Kompositen und bei der Familie der Labiatae nur ganz vereinzelt Alkaloide zu finden sind.

Mit Ausnahme des Berberins tritt dasselbe Alkaloid nicht in mehreren Pflanzenfamilien auf, nur innerhalb der betreffenden

Familie findet man es verbreitet. Andererseits kann aber ein und dieselbe Pflanze mehrere Alkaloide enthalten, es ist dies sogar das häufigere; die betreffenden Alkaloide stehen sich aber dann auch in chemischer Richtung sehr nahe, man nennt das in größerer Menge enthaltene Alkaloid Hauptalkaloid, die anderen Nebenalkaloide. In vielen Fällen sind sie einander isomer, in anderen ist der konstitutive Unterschied nur gering, so unterscheidet sich Morphin und Codein in der Zusammensetzung durch die Differenz CH_2:

Morphin $C_{17}H_{19}NO_3$, Codein $C_{18}H_{21}NO_3$.

Das erstere enthält eben eine Hydroxylgruppe, welche beim letzteren methyliert ist:

$$C_{17}H_{18}NO_2(OH) \longrightarrow C_{17}H_{18}NO_2(OCH_3) = C_{18}H_{21}NO_3.$$

Ein ähnlicher Fall ist beim Chinin und Cinchonin; das Chinin leitet sich vom Cinchonin in der Weise ab, daß ein Wasserstoffatom des letzteren durch eine Methoxygruppe ersetzt ist:

Chinin $C_{19}H_{21}N_2O(OCH_3)$, Cinchonin $C_{19}H_{22}N_2O$.

Mit Hilfe von chemischen Methoden können dann derartig nahe stehende Alkaloide mitunter ineinander übergeführt werden. Das Morphin läßt sich durch Methylieren in das Codein überführen. Darüber aber, ob solche Übergänge auch in der pflanzlichen Zelle stattfinden, und wie dies dann geschieht, wissen wir heute noch so gut wie nichts.

Ebenso verschieden, wie das Vorkommen der Alkaloide in der Pflanzenwelt als solche ist, ist es auch in der Pflanze selbst. Manche Alkaloide kommen in den Samen und Früchten vor, andere in den Blättern, wieder andere in den Wurzeln oder in den Rinden. Auch das Alter der betreffenden Pflanzen ist von Wichtigkeit, so findet man das Aspidospermin, das Alkaloid der Quebrachorinde in größerer Menge nur in der Rinde von jungen Bäumen, der Gehalt an diesem Alkaloid nimmt mit dem Alter der Bäume ab, so daß man Rinden finden kann, welche nur noch ganz geringe Mengen desselben enthalten.

Im allgemeinen finden sich die Alkaloide besonders reichlich in den in kräftiger Entwickelung begriffenen Geweben oder im Inneren der Zellen. Sie sind Produkte der Tätigkeit des Proto-

plasmas, welche, wenn sie einmal gebildet sind, nicht mehr von der Pflanze assimiliert werden, so daß sie also pflanzliche Sekretionsstoffe vorstellen.

A. Pictet hat seine Betrachtungen über die Entstehung und den Chemismus der Alkaloide in den Pflanzen in folgenden Sätzen kurz zusammengefaßt[1]):

1. Die Alkaloide stellen die stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukte der Pflanzenzelle dar, und ihr Ursprung ist auf den Zerfall kompliziert zusammengesetzter Stoffe zurückzuführen. Demnach liegen in ihnen keine Assimilations-, sondern Umwandlungsprodukte vor.

2. Der Aufspeicherung der Alkaloide in speziellen Geweben gehen in vielen Fällen chemische Umwandlungen voraus. Hierher gehört z. B. ihre Fähigkeit, sich mit anderen in der Pflanze vorkommenden Verbindungen zu kondensieren. Hierunter ist die Veresterung gewisser Alkaloide zu zählen, wie beim Kokain oder Atropin.

3. Die Alkaloide, welche den Pyrrolkern enthalten, entstehen durch Zerfall der Eiweißkörper.

4. Die zahlreichen, den Pyridinkern enthaltenden Alkaloide, sind wieder als Aufbauprodukte aus solchen Körpern anzusehen, welche den Pyrrolring enthalten. Hier dürfte der Formaldehyd auf die Pyrrolkomponente methylierend einwirken, und dieses methylierte Produkt lagert sich dann in das Pyridinderivat um.

Die wichtigste Eigenschaft, welche für alle Alkaloide charakteristisch ist und welche schon Sertürner beim Morphin beobachtet hat, ist ihre Basizität. Manche sind einbasisch, manche aber auch zweibasisch. Diese Eigenschaft ist für ihre Verwendung als Heilmittel außerordentlich wichtig, da die weitaus größte Anzahl derselben in Wasser unlöslich ist, aber durch Überführung in ihre Salze wasserlöslich gemacht werden kann.

Ausgesprochen alkalisch reagieren in erster Linie die flüssigen Alkaloide, ferner viele feste, wie Chinin, Cocain, Codein, Morphin, Strychnin usw. Doch gibt es auch einige, welche neutral reagieren, wie Arecaidin, Colchicin, Papaverin, Piperin. Manche zeigen sogar saure Eigenschaften, sie lösen sich in Ätzalkalien auf, wie Cocain,

[1]) A. Pictet, Arch. soc. phys. nat. Genève [4] 29, 329 (1905); Arch. Pharm. 244, 389 (1906).

Morphin, Pilocarpin und die Xanthinbasen. Doch verlieren sie dadurch nicht ihre Eigenschaft, mit starken Säuren Salze zu bilden.

Was die sonstigen Eigenschaften der Alkaloide betrifft, so ist ferner zu bemerken, daß die überwiegende Mehrzahl fest ist, nur wenige sind flüssig, die bekanntesten von den letzteren sind das Coniin, Arecolin, Nicotin, Pelletierin und Spartein. Die festen Alkaloide sind teilweise kristallinisch, teilweise amorph. Sie sind meist nicht unzersetzt destillierbar, manche lassen sich aber nicht unschwer sublimieren.

Die Farbe der Alkaloide ist in den meisten Fällen weiß, es gibt nur wenige, welche gefärbt sind, die bekanntesten sind das Berberin und seine Salze und das Colchicin, welche gelb sind und das Sanguinarin, welches rot gefärbte Salze bildet. Hier möge auch die starke Fluoreszenz der Chininsalze erwähnt sein.

Da sich in den Pflanzen neben den Alkaloiden auch noch die verschiedenartigsten Säuren finden, so nimmt man an, daß dieselben in der Pflanze an diese gebunden sind. Die Isolierung von Salzen der Alkaloide mit Pflanzensäuren ist jedoch noch nicht gelungen, so daß die Ansicht von dem Vorkommen der Alkaloide in Form von pflanzensauren Salzen nur Hypothese ist. Man nimmt aber bei der Darstellung der Alkaloide aus den betreffenden Drogen darauf Rücksicht, indem man dieselben zuerst mit Basen behandelt. Für die weitere Art der Behandlung ist es dann wichtig, ob das betreffende Alkaloid flüchtig ist oder nicht. Im ersteren Falle wird es durch Destillation im Dampfstrom erhalten, im letzteren Falle muß man es durch geeignete Lösungsmittel extrahieren. Für die Reindarstellung ist es unangenehm, daß neben dem Hauptalkaloid noch mehr oder weniger zahlreiche Nebenalkaloide in den Pflanzen enthalten sind. Man kann daher keine allgemein gültigen Verfahren aufstellen, die betreffenden Methoden müssen dem einzelnen Falle angepaßt sein. Immerhin gibt es bei denjenigen Drogen, welche fabrikmäßig hergestellt werden, gut ausgearbeitete Darstellungsmethoden, welche auch eine vollkommene Trennung der Nebenalkaloide von dem Hauptalkaloid ermöglichen.

Für den Nachweis von Alkaloiden im allgemeinen und im speziellen gibt es verschiedene Reaktionen. Es sind dies entweder Fällungsreaktionen oder Farbreaktionen.

Die Fällungsreaktionen beruhen darauf, daß die Alkaloide mit gewissen anorganischen Salzen oder organischen Säuren charakteristische Niederschläge geben. Die einzelnen Reagenzien gelten aber nicht für alle Alkaloide, doch sind es immer nur einige wenige Ausnahmen, welche mit dem betreffenden Reagens nicht

Alkaloid	Konzentrierte Schwefelsäure	Konzentrierte Salpetersäure
Colchicin	gelb	violett, dann braunrot, mittelgelb
Strychnin	farblos, nach Zusatz von Oxydationsmitteln blau	gelb
Brucin	farblos	blutrot, allmählich orangegelb
Atropin	farblos	farblos
Aconitin	gelblich, dann gelbrot bis rotbraun	farblos
Emetin	farblos	—
Veratrin	gelb, schnell orange, dann blutrot	gelb
Cocain	farblos	farblos
Morphin	farblos	rotgelb
Narcotin	farblos, allmählich gelb, dann rötlichgelb	gelb, bald farblos
Codein	farblos, dann allmählich blau	gelb bis rot
Papaverin	farblos	dunkelrot
Thebain	blutrot, bald gelblich	gelb
Narcein	grünbraun, beim Erwärmen blutrot	blaugrün, allmählich dunkelolivengrün, erwärmt kirschrot
Coniin	farblos	farblos
Nicotin	farblos	farblos
Piperin	blutrot	harzige Masse, wird durch Kali blutrot

reagieren. Die Empfindlichkeit der einzelnen Reaktionen ist sehr verschieden.

Anorganische Alkaloidreagenzien sind z. B. Goldchlorid, Platinchlorid, Quecksilberchlorid, ferner Phosphormolybdänsäure (Sonnenscheins Reagens), Phosphorwolframsäure

Fröhdes Reagens	Erdmanns Reagens	Vanadinschwefelsäure
gelb	gelb	blaugrün, später braun
farblos	farblos	violettblau, allmählich rot
rot, später gelb	rot, später gelb	gelblich bis orange
farblos	farblos	rot, dann hellrot
blaßgelb, alsdann gelb	blaßgelb, alsdann gelb	—
braun	grün, später gelb	—
gelb, schnell orange, dann blutrot	gelb, schnell orange, dann blutrot	—
—	farblos	—
violett, dann grün, braungelb, zuletzt blaßrosa	braunrot, dann dunkelbraun	rötlich, dann blauviolett
blaugrün, allmählich weißgrün, dann rötlichgelb	rötlich	zinnoberrot, dann karminrot
schmutziggrün, dann blau und blaßgelb	anfangs farblos, beim Erwärmen bläulich	grünblau bis blau
grün, beim Erwärmen rasch blau, dann violett, allmählich kirschrot	grünblau, dann schnell dunkelrot	blaugrau bis blau
blutrot, bald gelblich	blutrot, bald gelblich	orangegelb
blaugrün, allmählich dunkelolivgrün, erwärmt kirschrot	gelb, dann braungelb, erwärmt orange	violett, dann orange
farblos, allmählich gelblich	farblos	farblos
farblos	farblos	—
—	—	—

(Scheiblers Reagens), Phosphorantimonsäure, Kaliumquecksilberjodid (Mayers Reagens), Kaliumkadmiumjodid (Marmés Reagens), Kaliumwismutjodid (Dragendorffs oder Krauts Reagens) oder Jodjodkalium.

Organische Alkaloidreagenzien sind z. B. Gerbsäure, Pikrinsäure oder Pikrolonsäure.

Die Farbreaktionen der Alkaloide sind noch weniger allgemeiner Natur als die Fällungsreaktionen, sie sind spezifisch für gewisse Alkaloide. In dieser Gruppe von Reaktionen spielt die Schwefelsäure eine wichtige Rolle, auch die Salpetersäure gibt mit einzelnen Alkaloiden charakteristische Färbungen. Dann kommen noch einige Reagenzien in Betracht, welche aus Schwefelsäure bestehen, die andere Stoffe gelöst enthält, z. B. Fröhdes Reagens, welches Molybdänschwefelsäure ist, Erdmanns Reagens, welches konzentrierte Schwefelsäure mit einem geringen Zusatz von konzentrierter Salpetersäure ist, oder die Vanadinschwefelsäure, bei welcher die Vanadinsäure der zugesetzte Körper ist.

In der vorstehenden Tabelle ist die Art der Färbung einiger wichtiger Alkaloide mit den vier vorgenannten Reagenzien und mit konzentrierter Salpetersäure zusammengestellt.

Konstitution der Alkaloide.

Nachdem man die Alkaloide als chemisch einheitliche Körper erkannt hatte, ging das Bestreben der Chemiker danach, den molekularen Aufbau derselben klarzulegen. Ist dies erreicht, dann kann man noch einen Schritt weiter gehen und daran denken, den betreffenden Körper synthetisch herzustellen. Es hat sich aber bald gezeigt, daß man es bei diesen Naturprodukten mit sehr komplizierten Verbindungen zu tun hat und daß es langjähriger und eingehender Untersuchungen bedarf, um eine eindeutige Strukturformel dafür aufstellen zu können. Immerhin ist dies heutzutage bei einer großen Anzahl von Alkaloiden möglich. Hierbei hat sich ergeben, daß die Alkaloide den verschiedensten Körperklassen angehören können. Es läßt sich infolgedessen auch für diese Arbeitsrichtung kein bestimmter Untersuchungsgang, kein Schema, aufstellen, der Chemiker ist vielmehr gezwungen, unter Umständen alle Erfahrungen, welche auf dem Gebiete der organischen Chemie gemacht worden sind,

hier zu verwerten. Aus der Fülle der hierfür in Betracht kommenden Reaktionen lassen sich aber einige allgemeine auswählen, welche im Verein mit bestimmten speziellen Verfahren zu dem gewünschten Ziele führen.

Um einen Einblick in den Aufbau dieser Körper zu erhalten, ist man gezwungen, zuerst solche Reaktionen anzuwenden, durch welche das Molekül in einfachere Verbindungen, womöglich von bekannter Konstitution gespalten wird. Man nennt dies den Abbau eines Alkaloids. Für diesen Zweck besitzt der Chemiker verschiedene Reaktionen, unter denen in den speziellen Fällen ausgewählt werden muß, denn die gleiche Reaktion kann bei zwei verschiedenen Alkaloiden verschieden wirken. In dem einen Falle wirkt das betreffende Reagens zu heftig, es geht der Abbau zu weit, so daß man aus den Spaltungsprodukten keine Schlüsse auf die Konstitution des Ausgangsmaterials mehr ziehen kann. In dem anderen Falle verläuft dieselbe Reaktion gemäßigter, man erhält Spaltstücke, deren Konstitution bekannt ist und durch deren Bildung im günstigsten Falle die Konstitution schon aufgeklärt sein kann, oder wenigstens sich mit Hilfe einiger einfachen Reaktionen leicht aufklären läßt.

Es sollen nun im folgenden einige Reaktionen aufgezählt werden, welche schon nutzbringend zur Konstitutionsbestimmung in der Alkaloidchemie Verwendung gefunden haben.

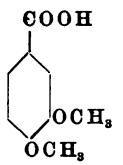
1. Einwirkung von Wasser, Säuren und Basen (Verseifung). Bei einigen Pflanzenalkaloiden gibt schon das Erhitzen mit Wasser, Säuren oder Basen über die Konstitution wertvollen Aufschluß. Dieselben werden hierbei meistens in einen stickstofffreien und in einen stickstoffhaltigen Anteil zerlegt. Diese Zerlegung erfolgt unter Aufnahme von Wasser, sie entspricht also einer Verseifung. Der stickstofffreie Anteil ist eine Säure, man erhält beim Piperin die Piperinsäure, beim Atropin die Tropasäure, beim Cocain die Benzoesäure. Der stickstoffhaltige Anteil ist meist komplizierter zusammengesetzt und muß erneuten Untersuchungen unterzogen werden.

Im ersten Beispiel ist die COOH-Gruppe der Piperinsäure mit einer basischen Gruppe, einer NH-Gruppe, in den anderen Beispielen mit einer alkoholischen Hydroxylgruppe in Verbindung getreten, das Piperin gehört also in die Gruppe der Säureamide, das Atropin oder Cocain zu den Estern.

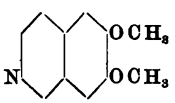
Bei einigen selteneren Alkaloiden kommt es auch vor, daß der stickstofffreie Bestandteil ein Zucker ist, wie z. B. beim Solanin, man spricht in diesem Falle von einem sog. Glucoalkaloid.

2. Zinkstaubdestillation. Das betreffende Alkaloid wird mit Zinkstaub in Wasserstoffatmosphäre erhitzt und das überdestillierende Produkt gesammelt. Der Zinkstaub wirkt im allgemeinen reduzierend, vor allem entzieht er sauerstoffhaltigen Verbindungen den Sauerstoff. Wenn man jedoch Verbindungen, welche reich an Wasserstoff sind, also sehr stark hydrogenisierte Verbindungen, dieser Reaktion unterwirft, so kann der Zinkstaub auch dehydrogenisierend wirken. Mit Hilfe dieser Reaktion erhielt man bei einer ganzen Anzahl von Alkaloiden Pyridin oder dessen Homologe, so bei Nicotin, Coniin, Brucin, Strychnin, Narcotin, bei anderen hat man auch stickstofffreie Produkte erhalten, z. B. beim Morphin das Phenanthren.

3. Kalischmelze. Das betreffende Alkaloid wird mit Ätzkali geschmolzen, man erhält dann vorzugsweise stickstoffhaltige Substanzen, die Chinalkaloide liefern hierbei Chinolin oder Derivate desselben. Das Paperaldin, das Oxydationsprodukt des Papaverins, welches ohne Sprengung der Kohlenstoffkette entstanden ist, liefert dabei Veratrumsäure und Dimethoxyisochinolin:



Veratrumsäure



Dimethoxyisochinolin

4. Nachweis von OCH_3- bzw. NCH_3-Gruppen. Diese Reaktion ist für die Alkaloidchemie außerordentlich wichtig, weil wir sehr viele Alkaloide kennen, welche Methoxygruppen enthalten oder am Stickstoff methyliert sind. Das Prinzip dieser Bestimmung beruht darauf, die Methylgruppe durch Einwirkung von Jodwasserstoff in Jodmethyl überzuführen, das letztere wird dann durch alkoholische Silbernitratlösung umgesetzt und das gebildete Jodsilber kann gewogen werden. Aus der Menge des letzteren kann man auf die Anzahl der Methylgruppen schließen. Da nun die Methylgruppen sich mit Jodwasserstoff verschieden leicht

umsetzen, je nachdem sie an Sauerstoff oder Stickstoff gebunden sind, so kann man auch mit dieser Methode CH_3O neben CH_3N bestimmen.

5. Bestimmung der Funktionen des Sauerstoffs. Der Sauerstoff ist in den Alkaloiden in den überwiegenden Fällen in Form von Äthersauerstoff enthalten und wird dann durch den Nachweis der Methoxygruppe nach Herzig und Meyer bestimmt. In anderen Fällen kann er aber auch in Form einer freien alkoholischen oder phenolischen Hydroxylgruppe enthalten sein. Zum Nachweis dieser in einem Alkaloid benutzt man eben die bekannten Reaktionen des Acetylierens und Benzoylierens, d. h. man verestert die Hydroxylgruppe mit Hilfe von Acetylchlorid oder Benzoylchlorid, nach folgender Gleichung:

$$R{\equiv}C.OH + Cl.CO.CH_3[C_6H_5] \longrightarrow R{\equiv}C.O.CO.CH_3[C_6H_5].$$

In manchen Fällen kann man auch die alkoholische Hydroxylgruppe in Form von Wasser abspalten, man erhält auf diese Weise sogenannte Anhydroverbindungen.

Diese Wasserabspaltung läßt sich mit Eisessig und Schwefelsäure erreichen. Ladenburg erhielt auf diese Weise aus dem Tropin das Tropidin, bzw. nach der neuen Nomenklatur der Tropanreihe aus dem Tropanol das Tropen:

$$\left\{C_6H_{11}N\right\}\begin{matrix}-CHOH\\|\\-CH_2\end{matrix} \longrightarrow \left\{C_6H_{11}N\right\}\begin{matrix}-CH\\\|\\-CH\end{matrix} + H_2O$$

In anderen Fällen gelingt die Wasserabspaltung nicht so leicht, man muß das betreffende Alkaloid daher zuerst mit Phosphorpentachlorid und nachher mit alkoholischem Kali behandeln. Königs konnte auf diesem Wege vom Chinin und Cinchonin zu dem Chinen und Cinchen gelangen.

Vereinzelt kommt auch in den Alkaloiden der Sauerstoff in Form einer Ketogruppe vor und läßt sich dann durch Hydroxylamin oder Phenylhydrazin bestimmen. Diesen Fall hat man z. B. bei dem Methylgranatonin und beim Narcein.

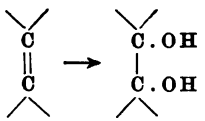
Mit besonderem Vorteil hat Willstätter eine Ketogruppe durch Oxydation der sekundären Hydroxylgruppe in dem Tropin (Tropanol) erst eingeführt und durch weitere Umsetzungen, welche er mit dem so erhaltenen Keton ausführte, die Stellung dieser sekundären Hydroxylgruppe im Tropanring nachgewiesen. Das

so erhaltene Tropanon gab nämlich eine Di-isonitro- und eine Dibenzalverbindung, so daß also in dem Tropanon die Atomgruppierung $-CH_2-CO-CH_2-$ und demnach in dem Tropin (Tropanol) diejenige $-CH_2-CHOH-CH_2-$ vorhanden sein muß.

6. Oxydative Spaltung. Als Reagenzien zur oxydativen Spaltung kommen in erster Linie in Betracht Kaliumpermanganat, Chromsäure, Salpetersäure, Wasserstoffsuperoxyd. Die geeignetsten Angriffsstellen im Alkaloidmolekül sind etwa vorhandene Äthylenbindungen, $>C=C<$, ferner die Carbinolgruppe, $>C<^{H}_{OH}$ oder die Methyliminogruppe $>N-CH_3$.

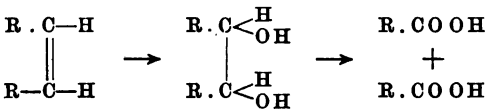
Das Kaliumpermanganat greift besonders leicht die Äthylenbindungen an. Die zuerst entstehenden Oxydationsprodukte sind Glykole.

Es werden von der Äthylenbindung zwei HO-Gruppen aufgenommen.

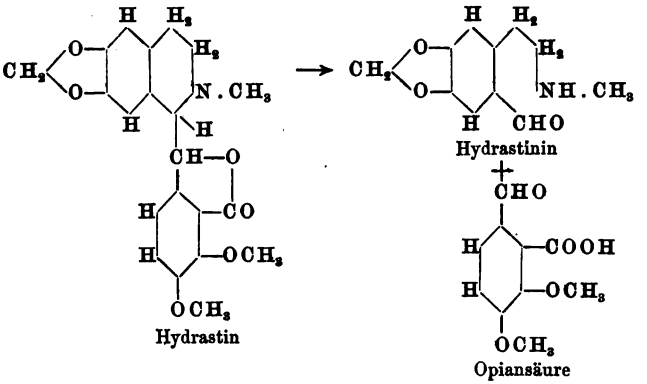


Vielfach zeigt auch das Kaliumpermanganat die Eigenschaft in der Gruppierung $>N.CH_3$, welche ja in den Alkaloiden häufig vorkommt, die Methylgruppe wegzuoxydieren.

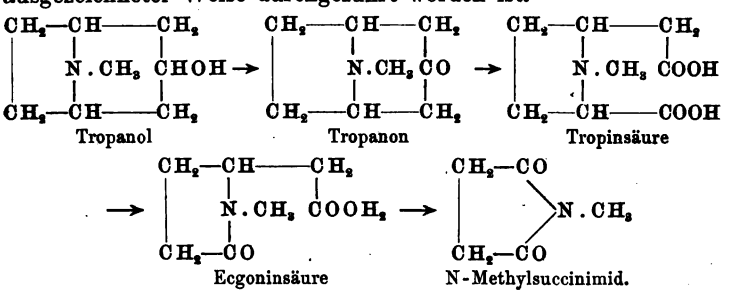
Die Wirkung der Chromsäure besteht häufig in einer Spaltung des Moleküls. Besonders leicht werden die durch Oxydation der Äthylenbindung mit Kaliumpermanganat erhaltenen Glykole durch Chromsäure in zwei Säuren gespalten:



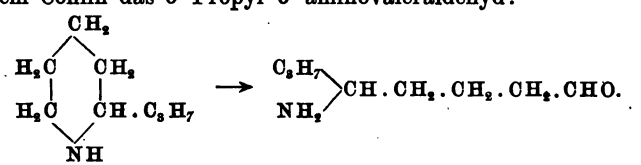
Als besonderes Beispiel für die spaltende Wirkung der Chromsäure soll das Hydrastin angeführt werden. Die beiden Spaltungsprodukte sind das Hydrastinin und die Opiansäure, das erstere ist der stickstoffhaltige Anteil des Hydrastinmoleküls, und zwar ein Aminoaldehyd, die letztere das stickstofffreie Produkt, eine Aldehydsäure:



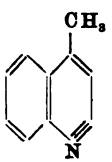
Man könnte die Beispiele noch beliebig vermehren, wie die oxydative Spaltung des Narcotins in ein Isochinolinderivat und die Opiansäure, des Cinchonins in die Cinchoninsäure und das Merochinen, oder den interessanten Abbau des Tropins (Tropanols) über das Tropanon, die Tropinsäure und die Ecgoninsäure bis zum Methylsuccinimid, wie sie von Willstätter in ausgezeichneter Weise durchgeführt worden ist.



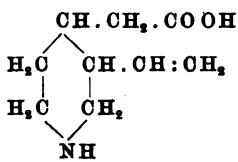
Die Wirkung des Wasserstoffsuperoxyds äußert sich bei stickstoffhaltigen Ringsystemen in einer Aufspaltung des Heteroringes am Stickstoff; das Ringsystem wird in eine offene Kette übergeführt. Mit Hilfe dieser Reaktion erhielt Wolffenstein aus dem Coniin das δ-Propyl-δ-aminovaleraldehyd:



7. Hydrolytische Spaltung. Hydrolytische Spaltungen sind solche Reaktionen, bei denen unter Aufnahme der Elemente des Wassers eine Spaltung des betreffenden Moleküls stattfindet. Hierher gehören natürlich auch die unter 1. angeführten Reaktionen der Verseifung. Unter diesem Abschnitt soll jedoch derjenigen Spaltungen gedacht sein, bei denen die beiden Spaltungsprodukte nicht aus Alkohol und Säure oder Amin und Säure bestehen, sondern vielmehr bei denen unter der Einwirkung des Wassers eine Spaltung in zwei Körper erfolgt, ohne daß das Ausgangsprodukt aus den beiden Spaltungsprodukten durch Wasserentziehung wieder hergestellt werden kann. Die bekannteste derartige Spaltung ist diejenige, welche Königs bei dem durch Anhydrisierung des Cinchonins erhältlichen Cinchen mit Phosphorsäure ausgeführt hat und die zu dem Merochinen und dem Lepidin geführt hat.



Lepidin



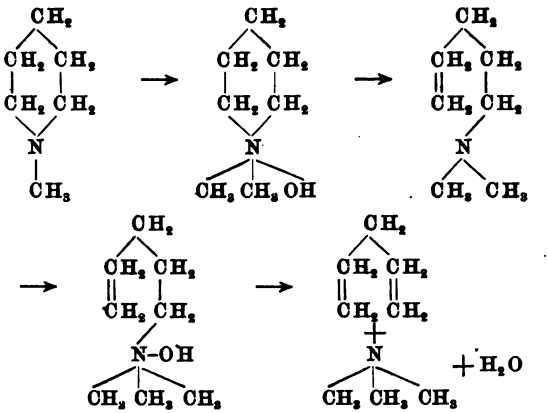
Merochinen

8. Erschöpfende Methylierung. Die Methode der erschöpfenden Methylierung, welche bei der Konstitutionsbestimmung von Alkaloiden mit ganz besonderem Erfolge verwendet wurde, stammt von A. W. Hofmann.

Dieser Chemiker hat beobachtet, daß die quaternären Ammoniumbasen beim Erhitzen für sich oder mit Alkalien in Trialkylamin und ungesättigte Kohlenwasserstoffe zerfallen:

$$(C_2H_5)_4N.OH \longrightarrow (C_2H_5)_3N + C_2H_4 + H_2O.$$

Diese Beobachtung übertrug er auch auf die zyklischen Basen. Man hat nur nötig, die betreffenden Basen über die Dimethylbasen zu den Ammoniumbasen zu methylieren. Werden die letzteren mit Kaliumhydroxyd erhitzt, so findet auch hier die Bildung von Trimethylamin statt, und nebenbei entsteht ein doppelt ungesättigter Kohlenwasserstoff mit offener Kohlenstoffkette. Aus Piperidin entsteht das Piperylen, wobei die Reaktion nach den Untersuchungen von Ladenburg folgende Phasen durchläuft:

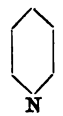


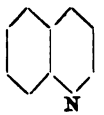
Auf diese Weise hat A. W. Hofmann aus dem Coniin das Conyrin erhalten. Von den übrigen Fällen, bei denen diese Methode der Konstitutionsbestimmung der Alkaloide vorzügliche Dienste geleistet hat, sei nur noch der Abbau der Tropinsäure zu einer zweifach ungesättigten Dicarbonsäure erwähnt. Willstätter reduzierte diese letztere zu der n-Pimelinsäure und konnte dadurch nachweisen, daß in der Tropinsäure und damit auch in dem Tropin (Tropanol) ein Ringsystem von sieben Kohlenstoffatomen in unverzweigter Reihe enthalten ist.

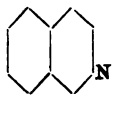
Wenn die im vorstehenden beschriebenen Reaktionen für die Konstitutionsbestimmung der Alkaloide auch nur ganz allgemeiner Natur sind und in den meisten Fällen nur Abbauprodukte liefern, welche für weitere Einwirkungen leichter zugänglich sind, so geben sie doch schon manchen wertvollen Einblick in den Bau des Moleküls.

Königs faßte die Alkaloide durchgehends als Derivate des Pyridins auf. Die späteren Untersuchungen haben aber ergeben, daß eine solche einfache Einteilung nicht möglich ist, daß es vielmehr Alkaloide gibt, welche sich gar nicht auf eine einzige Muttersubstanz zurückführen lassen, bei welchen vielmehr mehrere kombinierte Ringsysteme anzunehmen sind. Die Definition der Alkaloide nach dem heutigen Stande der Untersuchung ist folgende: die Alkaloide sind eine Klasse von stickstoffhaltigen organischen Verbindungen, welche den Stickstoff teils in offener Kette, teils, und zwar in den zahlreicheren Fällen, in Form stickstoffhaltiger Ringsysteme enthalten.

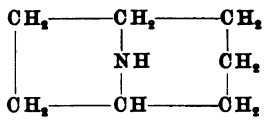
Die wichtigsten Ringsysteme, welche in den Alkaloiden angenommen werden, sind in folgender Übersicht zusammengestellt:


Pyridinring

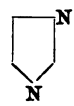

Chinolinring

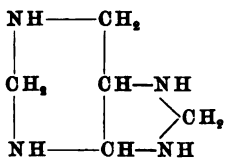

Isochinolinring

Pyrrolring

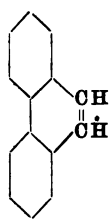

Tropanring

Pyrimidinring


Imidazolring


Purinring

Bei der wichtigen Gruppe des Morphins und seiner Verwandten wird der stickstofffreie Phenanthrenring als Grundlage angenommen:


Phenanthrenring

Synthese der Alkaloide.

Von der Klarlegung des molekularen Aufbaues der einzelnen Pflanzenbase bis zum künstlichen Aufbau des Moleküls, bis zur Synthese des betreffenden Alkaloids, ist noch ein weiter Weg. Es mußten teilweise erst neue Methoden ersonnen werden, mit Hilfe derer man die einzelnen Teile zu dem Ganzen zusammenbauen konnte, teilweise auch vorhandene Methoden modifiziert werden, da sie sich bei solch speziellen Fällen nicht ohne weiteres verwenden ließen.

Ist dann im Laboratorium die Synthese einer physiologisch wichtigen Pflanzenbase gelungen, dann bedarf es noch mancher Arbeit, mancher Umänderung des Verfahrens, um die Synthese auch praktisch, also fabrikmäßig durchzuführen. In den weitaus häufigsten Fällen ist eine solche Synthese viel zu teuer, als daß sie mit den Naturprodukten erfolgreich in Konkurrenz treten könnte. Und so sind es nur einige wenige Pflanzenalkaloide, welche technisch auf synthetischem Wege hergestellt werden.

Im folgenden werden nun die einzelnen Pflanzenalkaloide, von denen eine Synthese durchgeführt ist, in dieser Richtung besprochen. Die Einteilung des Stoffes erfolgt in der allgemein üblichen Weise; es werden daher folgende Kapitel eingehalten werden:

I. Alkaloide d. Pyridingruppe,
II. „ „ Tropangruppe,
III. „ „ Isochinolingruppe,
IV. „ „ Puringruppe,
V. Oxyphenylalkylaminbasen,
VI. Übergänge der einzelnen Alkaloide ineinander,
VII. Synthese von Spaltungsprodukten der Alkaloide.

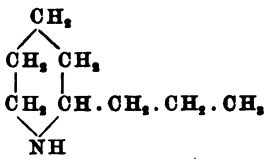
Bei der Synthese selbst unterscheidet man zwischen sogenannter Totalsynthese und zwischen partieller Synthese. Streng genommen müßten bei einer totalen Synthese die Ausgangsmaterialien die Elemente sein. Einer solchen stellen sich aber große Schwierigkeiten in den Weg. Man betrachtet vielmehr eine Synthese schon dann als total, wenn man das Pflanzenalkaloid aus solchen Verbindungen aufbauen kann, welche ihrerseits sich ebenfalls synthetisch erhalten lassen.

Die einfachste partielle Synthese besteht in der Wiedervereinigung der bei der Spaltung des Pflanzenalkaloids erhaltenen Produkte, z. B. die Bildung des Atropins aus dem Tropanol (Tropin) und der Atropasäure. Diese Art der Synthese kann dadurch praktische Bedeutung erlangen, daß man die dem Hauptalkaloid strukturell so nahestehenden Nebenalkaloide in gewisse Spaltungsprodukte zerlegt und diese nun so wieder aufbaut, daß das geschätzte Hauptalkaloid entsteht. Als Beispiele seien hier die verschiedenen Alkaloide der Tropanreihe erwähnt.

I. Alkaloide der Pyridingruppe.

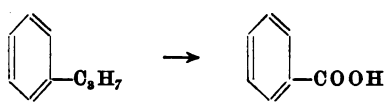
Vom synthetisch-chemischen Gesichtspunkt aus sind in dieser Gruppe zu behandeln das Coniin, Arecaidin, Arecolin, Trigonellin, Piperin und Nicotin.

Coniin.



Das Coniin beansprucht in der Alkaloidchemie ein besonderes Interesse, da es dasjenige Pflanzenalkaloid ist, welches als erstes synthetisch dargestellt werden konnte, und zwar wurde diese Synthese von Ladenburg im Jahre 1886 ausgeführt.

Das Coniin findet sich in den Samen des Wasserschierlings, Conium maculatum, neben den ihm nahestehenden Basen N-Methylconiin, γ-Conicein, Conhydrin und Pseudoconhydrin: Es ist optisch-aktiv, und zwar rechtsdrehend, $[\alpha]_D = 18{,}3^0$. Für die Konstitution war die Beobachtung A. W. Hofmanns[1]) wichtig, welcher bei der Destillation des Coniins über Zinkstaub eine 6 At. Wasserstoff weniger enthaltende Base, das sogenannte Conyrin, erhielt, von dem er dann durch Oxydation mit Kaliumpermanganat zu der Picolinsäure, der α-Pyridincarbonsäure, gelangen konnte. Er sprach daher das Conyrin als ein Propyl- oder Isopropylpyridin an.



Conyrin Picolinsäure

Reduziert man das Conyrin mit Jodwasserstoffsäure, so geht es in das optisch-inaktive, racemische Coniin über.

Durch die Reduktion des d-Coniins mit Jodwasserstoffsäure wird dasselbe bei genügend langer Einwirkung in Ammoniak und Octan gespalten[2]). Bei der erschöpfenden Methylierung entsteht neben Trimethylamin und Wasser das Conylen: eine stickstofffreie, ungesättigte Verbindung der Konstitution

$$CH_2{=}CH{-}CH_2{-}CH{=}CH{-}C_3H_7.$$

---

[1]) A. W. Hofmann, Berl. Ber. **17**, 825 (1884).
[2]) Derselbe, ebenda **18**, 1 (1885).

Das Benzoylconiin liefert bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat die δ-Aminobenzoyloctansäure[1])

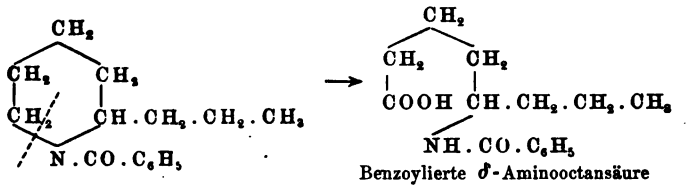
$$COOH.CH_2.CH.CH.CH.CH_2.CH_2CH_3$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad NH.CO.C_6H_5$$

und die benzoylierte α-Amino-n-valeriansäure

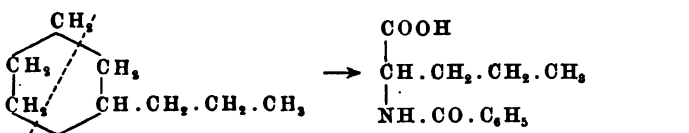
$$COOH.CH_2(NH.CO.C_6H_5).CH_2.CH_2.CH_3.$$

Diese Resultate führten zu der Strukturformel des Coniins als ein α-n-Propylpiperidin.

Die letztgenannte Oxydation läßt sich dann durch folgende Formelbilder erklären:



Benzoylierte δ-Aminooctansäure



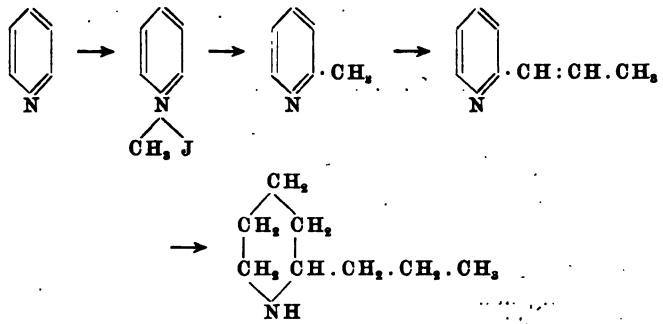
Benzoylierte α-Amino-n-valeriansäure

Es ist also durch die Bildung eines Derivates der normalen Valeriansäure auch der Beweis erbracht, daß die Seitenkette in dem Coniin eine n-Propylgruppe ist.

Die Synthese des Coniins wurde, wie schon erwähnt, von Ladenburg durchgeführt. Er ging dabei vom Pyridin aus, führte dieses mit Jodmethyl in das Pyridinjodmethylat über, bei welchem durch Erhitzen auf 300° die Methylgruppe vom Stickstoff zu dem diesem benachbarten Kohlenstoffatom wandert. Man erhält auf diese Weise das α-Methylpyridin, das sogenannte α-Picolin. Dieses läßt sich durch Erhitzen in geschlossenen Röhren mit Acetaldehyd zu dem α-Allylpyridin kondensieren, und wenn man das letztere mit Natrium und Alkohol reduziert, erhält man das α-Propylpyridin, das dl-Coniin:

---

[1]) Baum, Berl. Ber. 19, 502 (1886).



Dieses inaktive, racemische Coniin hat Ladenburg mit Hilfe von Weinsäure in das d- und das l-Coniin spalten können. Er erhielt hierbei eine Base, welche in ihren Eigenschaften völlig mit dem Coniin übereinstimmte, nur zeigte sie gegenüber dem letzteren ein etwa um 4° größeres Drehungsvermögen, welches zuerst auf ein nicht vollkommen reines Präparat zurückgeführt wurde. Bei einer erneuten Untersuchung hat sich aber ergeben, daß das auf diese Weise erhaltene Produkt ein Isomeres des d-Coniins ist und sich durch Erhitzen auf 300° in das d-Coniin umwandelt. Ladenburg nennt es Isoconiin. Zur Darstellung[1]) desselben wird α-Picolin mit molekularen Mengen von Acetaldehyd, welches mit dem gleichen Volumen Wasser vermischt ist, abweichend von der früheren Darstellungsmethode im Autoklaven auf 150° erhitzt. Man erhält auf diese Weise das Methylpicolylalkin,

$$C_5H_4N.CH_2.CHOH.CH_3,$$

und isoliert dieses aus dem Reaktionsprodukt in der Weise, daß man zuerst schwach alkalisch macht und den unveränderten Aldehyd und das α-Picolin mit Wasserdampf abdestilliert. Der Rückstand wird dann stark alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgezogen. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms wird im Vakuum rektifiziert.

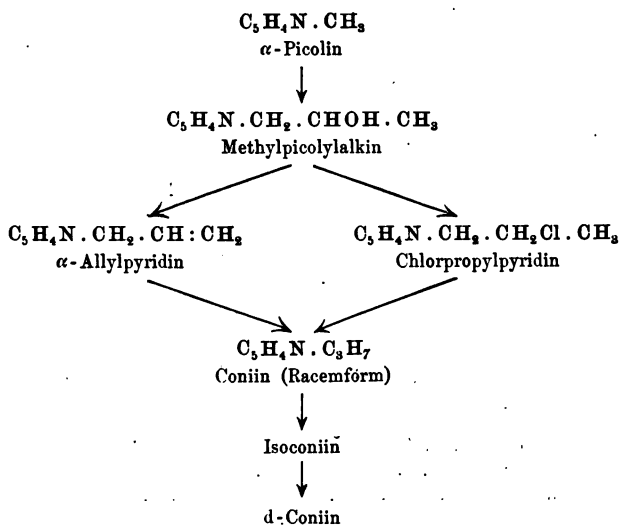
Dem Methylpicolylalkin wird durch Erhitzen mit rauchender Salzsäure auf 185° Wasser entzogen, es entsteht auf diese Weise das α-Allylpyridin neben etwas Chlorpropylpyridin. Eine Trennung beider Körper hat Ladenburg nicht ausgeführt, er hat vielmehr

[1]) Ladenburg, Befl. Ber. 39, 2486 (1907).

das Gemenge direkt in Portionen von 10 g durch Natrium und absoluten Alkohol reduziert. Aus dem Reduktionsprodukt wird das racemische Coniin gewonnen. Man erhält aus 100 g Picolylalkin 36 g Propylpiperidin. Die Spaltung des dl-Coniins in die beiden optischen Antipoden geschieht mit Weinsäure, indem man es in die gleiche Menge dieser Säure, die in dem doppelten Gewicht Wasser gelöst ist, langsam einträgt. Nach längerem Stehen im Exsikkator erhält man einen Kristallkuchen, der nach starkem Absaugen und Abpressen noch zweimal umkristallisiert wird. Die aus diesem weinsauren Salz gewonnene Base zeigt im halben Dezimeterrohr den Drehungswinkel 8,31 bei 16°, woraus sich $[\alpha]_D = 19{,}6^0$ berechnet.

Als Mittelwert ergibt sich $[\alpha]_D = 19{,}2^0$, während reinstes d-Coniin das Drehungsvermögen $[\alpha]_D = 15{,}6^0$ besitzt.

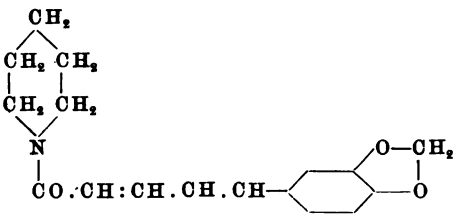
Daß das Isoconiin ein wohlcharakterisierter Körper ist, wurde von Ladenburg durch die Analysen, die Eigenschaften der Base und ihrer Salze bewiesen. Im allgemeinen zeigt es eine außerordentlich weitgehende Übereinstimmung mit dem d-Coniin und besteht eigentlich der einzige Unterschied nur darin, daß das Isoconiin ein um etwa 4° höheres Drehungsvermögen besitzt als das d-Coniin.



Zur Vervollständigung der Synthese des d-Coniins ist es nur noch nötig, das Isoconiin in das d-Coniin überzuführen, das gelingt aber unschwer, man braucht dasselbe nur entweder für sich oder mit festem Kali auf 250 bis 290° zu erhitzen. Hierbei scheinen sich offenbar Gleichgewichtszustände zu bilden, welche, je höher die Temperatur geht, um so mehr zugunsten des d-Coniins verschoben werden.

Die Synthese des d-Coniins läßt sich durch vorstehendes Schema veranschaulichen.

Piperin.



In dem Samen von Piper nigrum wurde im Jahre 1819 von Oersted ein Alkaloid entdeckt und Piperin genannt. Für die Beurteilung der Konstitution dieses Alkaloids war die Beobachtung von Babo[1]) und von Keller[2]) sehr wichtig. Diese beiden Chemiker kochten das Piperin 24 Stunden lang mit alkoholischem Kali und zerlegten es dadurch in eine Base und in eine Säure. Die Base ist das Piperidin, die Säure nannten sie Piperinsäure. Dadurch kann das Piperin als ein Piperidid der Piperinsäure angesehen werden. Im Jahre 1882 gelang denn auch Rügheimer[3]) die Synthese des Piperins aus den beiden Spaltungsprodukten, indem er das Piperinsäurechlorid auf Piperidin einwirken ließ.

Die Konstitution des Piperidins wurde von Königs[4]) aufgeklärt, indem er gefunden hat, daß das Piperidin beim Erhitzen mit Schwefelsäure in Pyridin übergeführt werden kann. Vergleicht

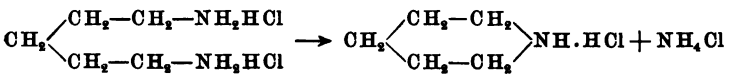
[1]) Babo, Ann. d. Chem. **54**, 255.
[2]) Keller, Journ. f. prakt. Chem. **72**, 53.
[3]) Rügheimer, Berl. Ber. **15**, 1390; Ann. d. Chem. **159**, 142.
[4]) Königs, Berl. Ber. **12**, 2341.

man die durch die Analyse erhaltene Zusammensetzung dieser beiden Körper,

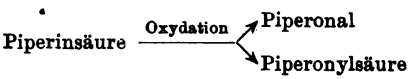
$C_5H_{11}N$ für Piperidin und C_5H_5N für Pyridin,

so ist leicht zu ersehen, daß das erstere ein um sechs Wasserstoffatome reicheres Pyridin ist. Königs hat daher auch das Piperidin mit den aromatischen Hydroverbindungen verglichen und es als das Hexahydropyridin erklärt.

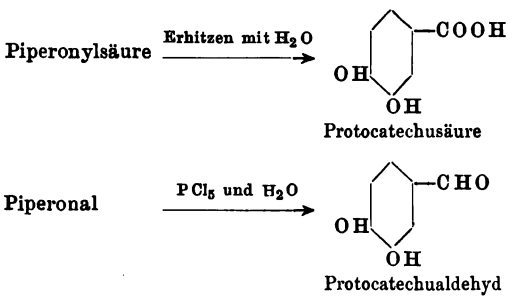
Diese Ansicht von Königs wurde durch die Synthese des Piperidins bestätigt, welche wir Ladenburg verdanken [1]). Unterwirft man das salzsaure Pentamethylendiamin der trockenen Destillation, so erhält man neben Chlorammonium Piperidin.



Der Nachweis der Konstitution der Piperinsäure stammt von Fittig, welcher sie oxydierte und dabei einen Aldehyd, das Piperonal, und bei weiterer Oxydation eine Säure, die Piperonylsäure, erhielt:

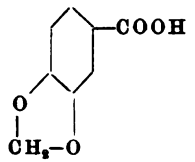


Die Piperonylsäure liefert beim Erhitzen mit Wasser im zugeschmolzenen Rohr unter Abscheidung von Kohlenstoff die Protocatechusäure, und das Piperonal kann durch Behandeln mit Phosphorpentachlorid und Wasser in den Aldehyd der Protocatechusäure übergeführt werden.

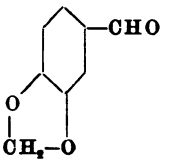


[1]) Ladenburg, Berl. Ber. 18, 3100.

Auf Grund dieser Umsetzungen faßte Fittig[1]) die Piperonylsäure als den Methylenäther der Protocatechusäure, und das Piperonal als den Methylenäther des Protocatechualdehyds auf, entsprechend folgenden Strukturformeln:

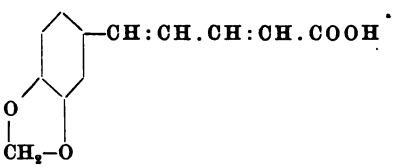


Piperonylsäure

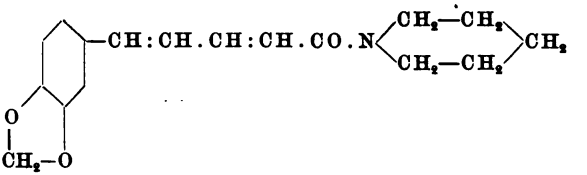


Piperonal

Damit ist natürlich auch in der Frage nach der Konstitution der Piperinsäure viel gewonnen. Derjenige Anteil des Moleküls, welcher auf den Benzolring kommt, ist jedenfalls festgelegt; es handelt sich daher nur noch um die Seitenkette. Hier ist wichtig, daß die Piperinsäure vier Atome Brom addiert und ein Tetrabromadditionsprodukt liefert. Man kommt daher zu dem Schluß, daß die Piperinsäure eine α,β-γ,δ ungesättigte Säure ist, so daß Fittig für dieselbe folgende Formel aufstellen konnte:



und demgemäß kommt dann dem Piperin die Strukturformel zu:



Da das Piperidin durch Reduktion des Pyridins leicht zugänglich ist, so handelt es sich nur um die Synthese der Piperinsäure, und diese ist von Ladenburg und Scholtz[2]) ausgeführt worden. Als Ausgangsmaterial diente das Piperonal, welches

[1]) Fittig, Ann. **159**, 142.
[2]) Ladenburg und Scholtz, Berl. Ber. **14**, 2015.

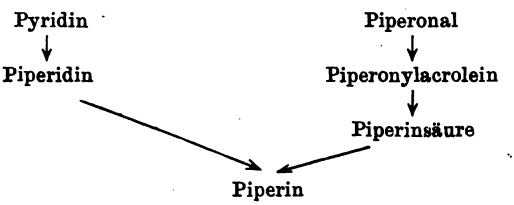
wir oben als den Methylenäther des Protocatechualdehyds kennen gelernt haben. Das Piperonal wird mit Acetaldehyd bei Gegenwart von verdünnter Natronlauge zu dem Piperonylacrolein kondensiert; dieses letztere läßt sich dann nach der Methode von Perkin mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat in die Piperinsäure überführen. Die Synthese der Piperinsäure läßt sich somit durch folgende Gleichungen veranschaulichen:

$$\underset{\text{Piperonal}}{(CH_2O_2)C_6H_3.CHO} + \underset{\text{Acetaldehyd}}{CH_3CHO} = \underset{\text{Piperonylacrolein}}{(CH_2O_2)C_6H_3.CH{=}CH{-}CHO}$$

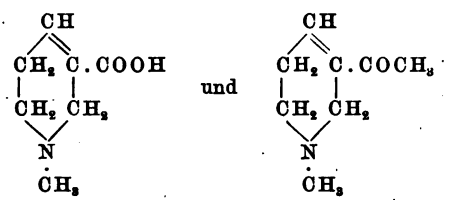
$$\underset{\text{Piperonylacrolein}}{(CH_2O_2)C_6H_3.CH{=}CH{-}CHO} + \underset{\text{Essigsäure}}{CH_3.COOH}$$

$$= \underset{\text{Piperinsäure}}{(CH_2O_2)C_6H_3.CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}COOH}.$$

Da nun, wie eingangs schon erwähnt, von Rügheimer die Synthese des Piperins aus Piperinsäurechlorid und Piperidin ausgeführt worden war, so ist nach dem Aufbau der Piperinsäure durch Ladenburg und Scholtz die Synthese des Piperins als eine vollständige zu betrachten:



Arecaidin und Arecolin.



Die Areca- oder Betelnüsse sind die Samen der Arecapalme, Areca Catechu. Sie wurden von Jahns [1]) zuerst auf ihren Gehalt

[1]) Jahns, Arch. f. Pharm. 229, 669 (1891).

an wirksamen Stoffen untersucht, welcher neben 1,5 Proz. Gerbstoff, 14 Proz. Fett, Farbstoff und Cholin folgende stickstoffhaltige Pflanzenbasen fand:

Arecaidin, $C_7H_{11}O_2N + H_2O$
Arecolin, $C_8H_{13}O_2N$
Arecain, $C_7H_{11}O_2N + H_2O$
Guvacin, $C_6H_9O_2N$.

Der Gehalt der Arecanüsse an Arecolin beträgt gegen 0,1 Proz., die der anderen Basen zusammen ungefähr ebensoviel.

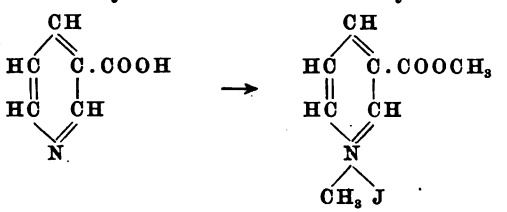
Zwischen dem Arecaidin und dem Arecolin bestehen nahe Beziehungen, da das Arecolin sich bei der Einwirkung von Säuren und Basen zersetzt und hierbei das Arecaidin entsteht. Der Unterschied in der Zusammensetzung beider Körper beträgt CH_2 mehr für Arecolin, und da beim Erhitzen mit Salzsäure im geschlossenen Rohr auf 150°, die Bildung von Chlormethyl nachweisbar ist, so ist das Arekolin als der Methylester des Arecaidins anzusehen. Der Säurecharakter des Arecaidins ist durch die weiteren Untersuchungen von Jahns über allen Zweifel erhoben, und demnach gehören die beiden Sauerstoffatome desselben einer Carboxylgruppe an.

Um den zugrunde liegenden stickstoffhaltigen Kern kennen zu lernen, wurde versucht, durch Erhitzen des Arecaidins mit Ätzbaryt Kohlensäure abzuspalten. Dies gelang jedoch nicht, Jahns erhielt hierbei ziemlich glatt eine solche von Methylamin, und konnte dadurch den Nachweis erbringen, daß im Arecaidin eine Methylgruppe an Stickstoff gebunden ist. Dies wurde durch das Verhalten des Arecaidins gegen konzentrierte Salzsäure bestätigt, da hierbei Chlormethyl und eine flüssige Base von pyridinartigem Geruch entsteht. Die Zusammensetzung des Arecaidins läßt sich hiernach durch die Formel $C_5H_7N(CH_3)(COOH)$ ausdrücken, wobei der den Kern bildende Körper C_5H_9N die Zusammensetzung eines Tetrahydropyridins hat.

Weitere Versuche, welche Jahns zum Abbau des Arecaidins ausgeführt hatte, verliefen resultatlos. Er schlug dagegen mit Erfolg einen anderen Weg zur Feststellung der Konstitution ein, nämlich den der Synthese.

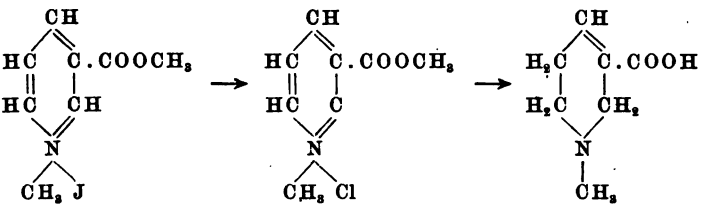
Synthese von Jahns.

Durch Reduktion mit Natrium in amylalkoholischer Lösung konnte Jahns von dem Arecaidin leicht zu einer um zwei Wasserstoffatome reicheren Verbindung gelangen, zu dem Dihydroarecaidin. Dieses letztere wäre dann, unter der Voraussetzung, daß der kernbildende Anteil des Arecaidins ein Tetrahydropyridin ist, ein Piperidinderivat, und zwar ein an Stickstoff methyliertes. Die Überführung der Piperidincarbonsäuren in die Methylate dürfte voraussichtlich keinen besonderen Schwierigkeiten begegnen, wenn jene selbst zur Verfügung stehen. Trotz vielfacher Bemühungen gelang es Jahns nicht, nach dem Ladenburgschen Verfahren, mit Natrium in alkoholischer Lösung aus Pyridincarbonsäuren mehr als Spuren davon zu erhalten. Dagegen konnte er den Pyridincarbonsäuren Wasserstoff anlagern, wenn zuvor eine Methylgruppe an den Stickstoff gebunden wurde, und zwar entstanden hierbei sowohl vierfach als sechsfach hydrierte Produkte nebeneinander. Er ging nun von der Nicotinsäure, der β-Pyridincarbonsäure aus und erhitzte das bei 150° getrocknete Kaliumsalz derselben mit einem Überschuß von Methyljodid mehrere Stunden auf 150°. Bei dieser Behandlung entsteht das zuerst von Hantzsch hergestellte Jodmethylat des Nicotinsäuremethylesters:

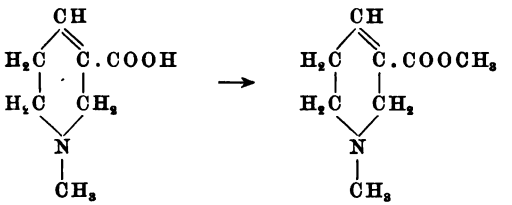


Durch Behandeln mit Chlorsilber wird das Jodmethylat in das Chlormethylat übergeführt und dieses ein bis zwei Tage mit Zinn und Salzsäure erhitzt. Hierbei wird unter Anlagerung von Wasserstoff an den Pyridinkern sowohl das Chloratom herausgelöst, als auch die Verseifung des Esters herbeigeführt. Das Zinn wird mit Schwefelwasserstoff ausgefällt und nach dem Eindampfen zur Trockene durch Schütteln mit Silberoxyd die letzten Anteile von Chlor entfernt und das überschüssige Silber durch erneute Behandlung mit Schwefelwasserstoff abgeschieden. Dampft man jetzt zur Trockene und zieht den Rückstand mit Chloroform aus,

so geht die gebildete Methylhexahydronicotinsäure in Lösung. Durch weiteres Ausziehen des Rückstandes mit absolutem Alkohol werden gewisse Nebenprodukte, unter denen sich auch das Trigonellin befindet, gelöst, während die Methyltetrahydronicotinsäure ungelöst bleibt. Dieselbe läßt sich aus 60- bis 70prozentigem Alkohol umkristallisieren und ist vollkommen identisch mit dem Arecaidin.

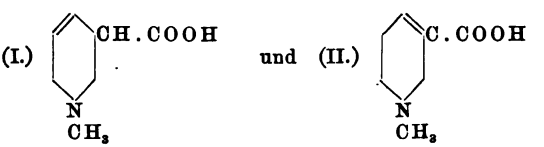


Durch Verestern des Arecaidins mit Methylalkohol und Salzsäure erhält man den Methylester der Methyltetrahydronicotinsäure, das Arecolin, welches ebenfalls mit dem in der Arecanuß sich findenden Produkt identisch ist, so daß auf diese Weise auch die Synthese dieses Alkaloids geglückt ist.



Bei der Synthese von Jahns war die Lage der doppelten Bindung in dem tetrahydrierten Pyridinring nicht bewiesen. Jahns nahm dieselbe in der Stellung α, β an, ohne für diese Annahme Gründe anzuführen.

H. Meyer[1]) hat schon darauf hingewiesen, daß für das Arecaidin wegen seiner neutralen Reaktion ausschließlich die beiden Formeln



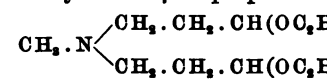
[1]) H. Meyer, Monatsh. f. Chem. 21, 940.

in Betracht kommen können. Von diesen ist jedoch die Formel (I.) wieder auszuschließen, da dieselbe ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält[1]). Das synthetische Arecolin sowohl, wie das natürliche lassen sich aber nicht in optisch-aktive Modifikation trennen. Meyer schreibt diesem Alkaloid daher die Formel (II.) zu. Diese Annahme wurde durch die Synthese von Wohl bestätigt.

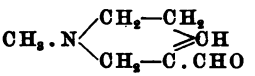
Synthese von Wohl.

Im Gegensatz zu Jahns geht Wohl[2]) nicht von einem Pyridinderivat aus, sondern von einem aliphatischen Amin, das er durch geeignete Reaktion in ein Piperidinderivat überführt.

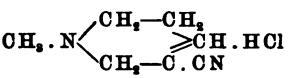
Durch Einwirkung von 3 Mol. wasserfreiem Methylamin auf etwas über 2 Mol. β-Chlorpropionaldehydacetal in Benzollösung unter Druck bei 125 bis 135° entsteht das bei 112° unter 0,48 mm Druck siedende Methylamino-β-dipropionaldehydtetraäthylacetal:



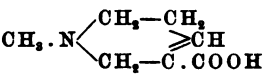
Bei der Einwirkung von rauchender Salzsäure auf diese tertiäre Base findet der Übergang in ein Piperidinderivat statt, es entsteht das Chlorhydrat des N-Methyl-Δ^2-tetrahydropyridin-3-aldehyds:



Von diesem Aldehyd wird durch Einwirkung von Hydroxylaminchlorhydrat das zugehörige Aldoxim erhalten, welches sich durch Thionylchlorid in das N-Methyl-Δ^2-tetrahydropyridin-3-nitril bzw. dessen Chlorhydrat überführen läßt:



Das letztere liefert beim Verseifen mit rauchender Salzsäure die entsprechende Carbonsäure, und diese hat sich wieder mit dem Arecaidin als identisch erwiesen:

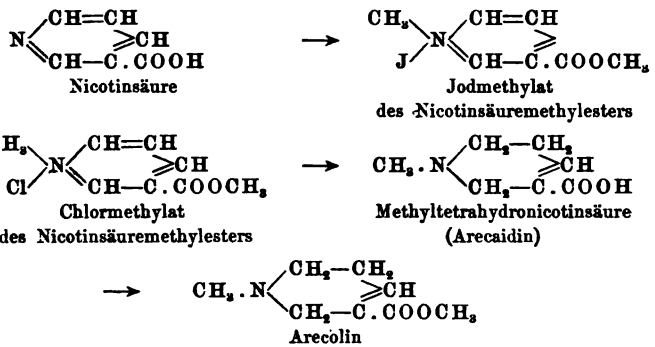


[1]) H. Meyer, Monatsh. f. Chem. **23**, 22.
[2]) Wohl und Johnson, Berl. Ber. **40**, 4712.

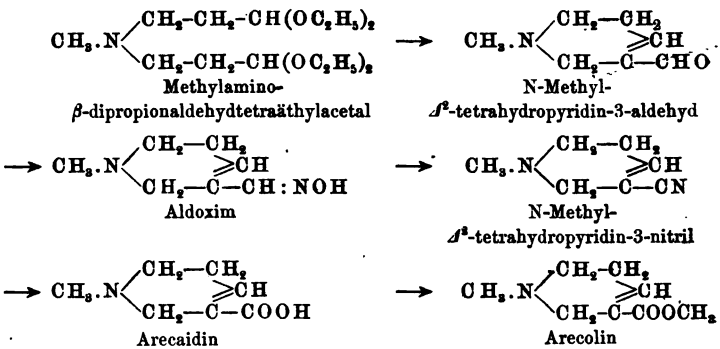
Durch Methylieren kann es ohne Schwierigkeit auch in den Methylester, das Arecolin, übergeführt werden.

Es lassen sich also die beiden Arecolinsynthesen durch folgende Schemata veranschaulichen.

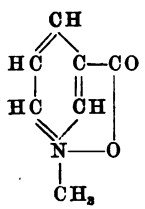
1. Nach Jahns:



2. Nach Wohl:

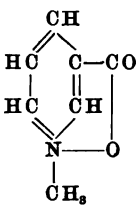


Trigonellin.

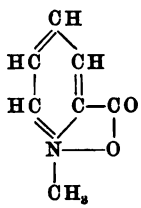


Das Trigonellin ist das Alkaloid des Bockshornsamens, Trigonellum foenum graecum, es wurde von Jahns [1]) aus demselben isoliert. Außer im Bockshornsamen wird es auch noch in einigen anderen Samen gefunden, wie im Strophanthussamen oder in den Samen der Erbse, auch in dem arabischen Kaffee ist es enthalten.

Jahns stellte für das Trigonellin die Formel $C_7H_7NO_2$ mit einem Molekül Kristallwasser fest, und weist darauf hin, daß dasselbe mit dem von v. Gerichten [2]) beim Erhitzen von Pyridin mit Monochloressigsäure erhaltenen Pyridinbetain isomer ist. Im Jahre 1886 hatte Hantzsch [3]) zwei Verbindungen hergestellt, welche ebenfalls dieselbe Zusammensetzung besaßen, wie das von Jahns aus dem Bockshornsamen isolierte Trigonellin. Hantzsch weist in seiner Publikation schon auf die nahen Beziehungen dieses Alkaloids mit den von ihm erhaltenen Verbindungen hin. Dies sind das Betain der Methylnicotinsäure und das Picolinsäurebetain:



Betain der Methylnicotinsäure



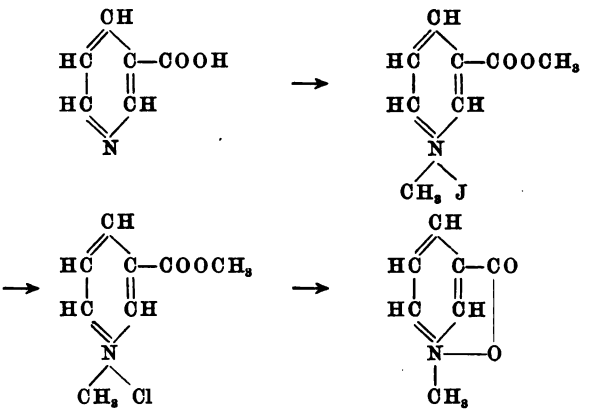
Picolinsäurebetain

Durch diese Arbeit von Hantzsch wurde Jahns veranlaßt, die Untersuchung des Trigonellins wieder aufzunehmen, zumal da diese Verbindungen in ihren äußeren Eigenschaften große Ähnlichkeit mit dem von ihm entdeckten Alkaloid zeigten. Hierbei hat sich nun gezeigt, daß das letztere identisch ist mit dem Methylbetain der Nicotinsäure, so daß Hantzsch durch die Synthese dieser Verbindung auch diejenige des Trigonellins gelungen ist. Der Weg, auf dem er zu diesem Körper gelangte, ist folgender: Die Nicotinsäure wird mit der berechneten Menge Kalihydrat eingedampft, der Rückstand bei 150° getrocknet und dann mit überschüssigem Jodmethyl bei derselben Temperatur einige Stunden

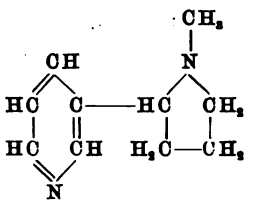
[1]) Jahns, Berl. Ber. **18**, 2518 (1885).
[2]) v. Gerichten, ebenda **15**, 1251.
[3]) Hantzsch, ebenda **19**, 31 (1886).

digeriert. Der bräunlich gefärbte Röhreninhalt enthält jedenfalls das Jodmethylat des Nicotinsäuremethylesters. Dasselbe ist allerdings schwer zu fassen. Schüttelt man aber die Lösung mit überschüssigem Chlorsilber, filtriert vom gebildeten Jodsilber ab und extrahiert mit absolutem Alkohol, so erhält man eine kalifreie Lösung des Chlorids. Diese wird mit Silberoxyd digeriert und scheidet nach dem Eindampfen des bräunlichen Filtrates allmählich über Schwefelsäure das wasserfreie Trigonellin in Form von langen glänzenden Nadeln ab.

Die Synthese entspricht demnach folgenden Formelbildern:



Nicotin.



Das Nicotin ist das Alkaloid der Tabakspflanze Nicotiana Tabacum.

Das Nicotin ist ein β-Derivat des Pyridins, weil dasselbe bei der Einwirkung von Oxydationsmitteln, wie Chromsäure[1]), Sal-

[1]) Huber, Ann. d. Chem. **141**, 271 (1867); Berl. Ber. **3**, 849 (1870).

petersäure[1]) oder Kaliumpermanganat[2]) glatt und in guter Ausbeute Nicotinsäure liefert. Das zweite Stickstoffatom im Nicotin muß mit Methyl verbunden sein, da man bei einer ganzen Reihe von Spaltungen Methylamin erhält.

Weiteren Aufschluß über die Konstitution des Nicotins gab die Einwirkung von Brom, Pinner erhielt hierbei Produkte, deren weitere Untersuchung ihm gestattete, eine Konstitutionsformel für dieses Alkaloid aufzustellen.

Pinner fand, daß bei der Einwirkung von Brom auf in Essigsäure oder Bromwasserstoffsäure gelöstes Nicotin das Perbromid des bromwasserstoffsauren Salzes eines Dibromoxydehydronicotins entsteht und letzteres nannte Pinner Dibromcotinin[3]):

$$C_{10}H_{14}N_2 + 10\,Br + H_2O = C_{10}H_{10}Br_2ON_2 . HBr . Br_2 + 5\,HBr.$$

Ein zweites Bromprodukt erhielt er beim Erhitzen einer bromwasserstoffsauren Lösung von Nicotin mit Brom im geschlossenen Gefäß, es entsteht hier das bromwasserstoffsaure Salz des Dibromdioxydehydronicotins oder, nach dem Vorschlag von Pinner, das Bromhydrat des Dibromticonins[4]):

$$C_{10}H_{14}N_2 + 12\,Br + 2\,H_2O = C_{10}H_8Br_2O_2N_2 . HBr + 9\,HBr.$$

Diese beiden gebromten Derivate des Nicotins geben nun bei der Einwirkung von Basen verschiedene Spaltungsprodukte, welche für die Konstitutionsfrage des Nicotins von Wichtigkeit sind. Aus dem Dibromcotinin, $C_{10}H_{10}Br_2ON_2$, entstehen:

Methylamin, $CH_3 . NH_2$,
Oxalsäure, $COOH . COOH$,
β-Methylpyridylketon, $C_5H_4N . CO . CH_3$.

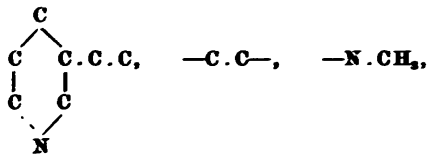
Aus dem Dibromticonin, $C_{10}H_8Br_2O_2N_2$, entstehen:

Methylamin, $CH_3 . NH_2$,
Malonsäure, $COOH . CH_2 . COOH$,
Nicotinsäure, $C_5H_4N . COOH$.

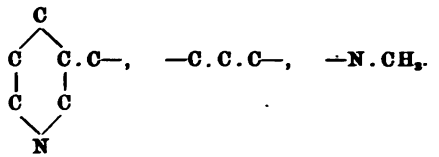
Nach allen diesen Untersuchungen ist das Nicotin ein Pyridinderivat und enthält das zweite Stickstoffatom als $CH_3 . N<$-Gruppe. Aus dem Dibromcotinin erhält man durch Abbau neben Methylamin Oxalsäure und β-Methylpyridylketon und aus dem Dibrom-

[1]) Weidel, Ann. d. Chem. **165**, 328 (1873).
[2]) Laiblin, Berl. Ber. **10**, 2136 (1877).
[3]) Pinner, ebenda **26**, 292 (1893).
[4]) Derselbe, ebenda **26**, 769 (1893).

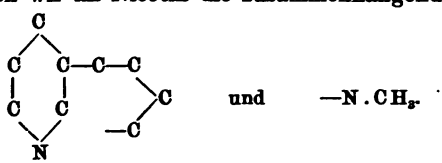
ticonin neben Methylamin Malonsäure und Nicotinsäure. Die drei Bruchstücke:



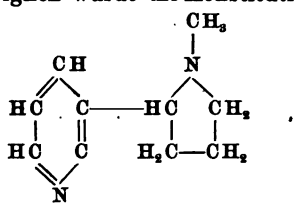
welche sich aus dem Dibromcotinin bilden, müssen so zusammengehören, daß der Kohlenstoff der Oxalsäure sich am letzten Kohlenstoff des Methylpyridylketons befindet, denn sonst wäre es nicht möglich, daß sich aus dem Dibromticonin neben Methylamin Nicotinsäure und Malonsäure bilden, also die Bruchstücke:



Folglich haben wir im Nicotin die zusammenhängende Gruppe:



Nun sprechen alle Tatsachen dafür, daß das Nicotin eine bitertiäre Base ist, folglich würde die Konstitution desselben sein:

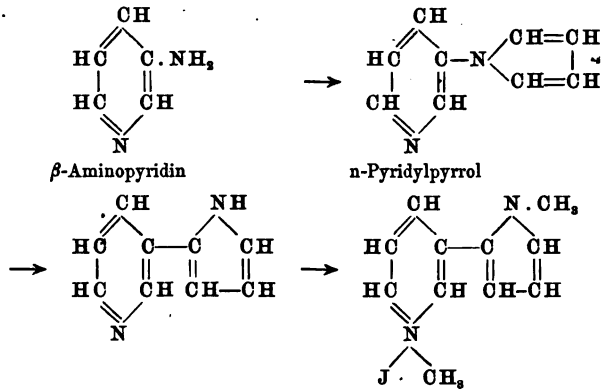


Die Richtigkeit dieser Konstitutionsformel wurde durch die von Pictet ausgeführte Synthese des Nicotins bestätigt.

Pictet[1]) und Crépieux[2]) gingen von dem β-Aminopyridin aus und stellten durch trockene Destillation seines schleimsauren

[1]) Pictet und Rotschy, Berl. Ber. 37, 1228.
[2]) Pictet und Crépieux, ebenda 28, 1904.

Salzes das n-β-Pyridylpyrrol dar. Beim Durchleiten der Dämpfe dieses Körpers durch ein schwach rotglühendes Rohr erleidet derselbe eine Umwandlung in das isomere α,β-Pyridylpyrrol. Es wird dann durch Behandeln des Kaliumsalzes des letzteren mit Methyljodid das α,β-Pyridyl-n-methylpyrroljodmethylat erhalten, welches sich als identisch mit dem Jodmethylat des durch gemäßigte Oxydation von Nicotin erhältlichen Nicotyrin erwies:



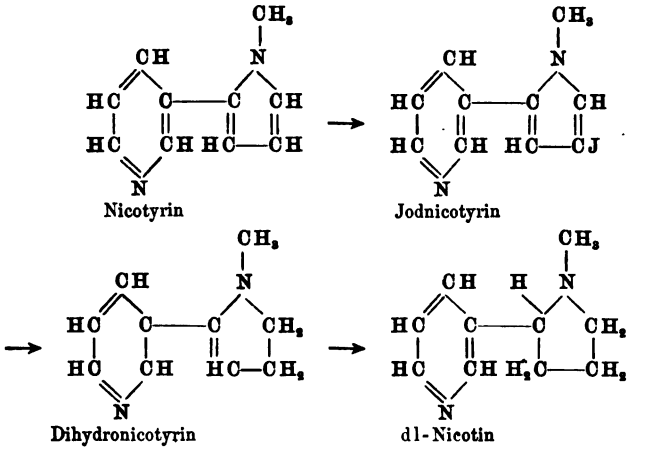
β-Aminopyridin — n-Pyridylpyrrol

$\alpha_1\beta$-Pyridylpyrrol — Jodmethylat des Nicotyrins

Aus dem Jodmethylat des Nicotyrins erhält man das Nicotyrin am besten durch Erhitzen mit gebranntem Kalk, so daß jetzt nur noch die Aufgabe besteht, das Nicotyrin in das Nicotin überzuführen, d. h. den Pyrrolring zu reduzieren, ohne daß der Pyridinring auch reduziert wird. Diese Aufgabe stieß anfangs auf Schwierigkeiten, da bei Anwendung von schwachen Hydrierungsmitteln überhaupt keine Reduktion, bei energischer Hydrierung aber stets beide gleichzeitig angegriffen werden. Sie wurde aber von Pictet dadurch gelöst, daß er das Nicotyrin durch Jod und Natronlauge in das Jodnicotyrin überführte und dieses mit Zinn und Salzsäure behandelte. Auf diese Weise werden aber nur zwei Atome Wasserstoff aufgenommen unter Eliminierung des Jods, es entsteht ein Pyrrolinderivat, das Dihydronicotyrin.

Um die Hydrierung des Pyrrolkernes zu vervollständigen, versuchte Pictet, vom Dihydronicotyrin ausgehend, einen ähnlichen Weg wie bei Reduktion des Nicotyrins zu Dihydronicotyrin einzuschlagen. Durch Behandeln der letzteren Base mit Brom erhielt er ein Perbromid, welches er wieder der Reduktion mit

Zinn und Salzsäure unterwarf. Es entstand eine Base, welche dieselbe Zusammensetzung wie das Nicotin besaß, die größte Ähnlichkeit mit demselben zeigte, aber optisch inaktiv war:



Da das in den Tabaksblättern enthaltene Nicotin linksdrehend ist, so muß das auf synthetischem Wege erhaltene inaktive Produkt noch in seine optischen Antipoden zerlegt werden. Dies gelingt mit Hilfe der weinsauren Salze, wobei man das Bitartarat des l-Nicotins erhält, aus welchem durch Natronlauge die freie Base in Freiheit gesetzt werden kann. Das so erhaltene l-Nicotin hat sich als völlig identisch mit dem natürlich vorkommenden l-Nicotin erwiesen, so daß die Synthese des l-Nicotins folgendem Schema entspricht:

β-Aminopyridin
↓
N-β-Pyridylpyrrol
↓
α,β-Pyridylpyrrol
↓
α-β-Pyridyl-N-Methylpyrroljodmethylat
↓
α-β-Pyridyl-N-Methylpyrrol = Nicotyrin
↓
Jodnicotyrin
↓
Dihydronicotyrin
↓
Tetrahydronicotyrin = dl-Nicotin
↓
l-Nicotin.

II. Alkaloide der Tropangruppe.

Die Untersuchung einer Reihe von sehr stark wirkenden und deshalb physiologisch sehr wichtigen Pflanzenbasen, wie sie in erster Linie durch Willstätter ausgeführt wurde, hat ergeben, daß diesen Körpern ein gleiches Ringsystem zugrunde liegt. Zu diesen Verbindungen gehören die Alkaloide der Solanaceen, Atropin, Hyoscyamin, Belladonnin, Hyoscin, Scopolamin; ferner das Alkaloid der Cocablätter Cocain. Von diesen sind das Cocain und das Atropin die wichtigsten. Von großer Bedeutung für die Konstitution des Atropins war die im Jahre 1863 von Kraut beobachtete Spaltung desselben beim Kochen mit Barytwasser in eine Säure und einen Alkohol[1]). Die Säure nannte er Atropasäure und den Alkohol Tropin. Lossen fand jedoch, daß die Entstehung der Atropasäure eine sekundäre Reaktion ist[2]), daß vielmehr die Reaktion in zwei Phasen verläuft und daß zuerst eine Säure entsteht, welche er Tropasäure nannte. Diese steht aber in naher Beziehung zu der Atropasäure, denn sie geht durch Wasserabspaltung in die letztere über:

$$C_9H_{10}O_3 \xrightarrow{-H_2O} C_9H_8O_2.$$

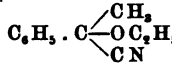
Damit läßt sich aber die Spaltung des Atropins ungezwungen erklären, sie ist nämlich weiter gar nichts anderes, als eine Verseifung, und das Atropin ist eben dann ein Ester der Tropasäure einerseits und des Tropins andererseits. Die Konstitution der Tropasäure wurde bald ermittelt, wogegen diejenige des Tropins nicht so einfach zu bestimmen war und eine große Anzahl von Untersuchungen der verschiedenen Chemiker nötig war.

Die Tropasäure wurde von Kraut der Oxydation unterworfen, und er beobachtete hierbei die Bildung von Benzoesäure und Kohlensäure; bei der Einwirkung von schmelzendem Kali erhielt er aber aus ihr Phenylessigsäure und Ameisensäure, und so gab er der Tropasäure die Formel einer α-Phenylhydracrylsäure:

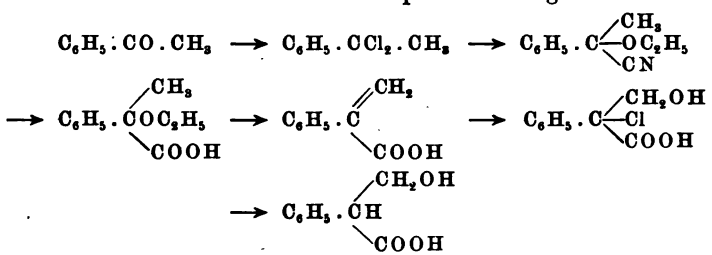
$$C_6H_5.CH\begin{<}CH_2OH\\COOH\end{>},$$

[1]) Kraut, Ann. d. Chem. **128**, 280; **133**, 87; **148**, 236.
[2]) Lossen, ebenda **138**, 230.

welche die Bildung dieser Spaltungsprodukte befriedigend erklärt. Bewiesen wurde diese Konstitution durch die Synthese der Tropasäure, wie sie von Ladenburg und Rügheimer[1]) ausgeführt worden ist. Diese beiden Forscher gingen von dem Acetophenon aus und führten dasselbe durch Phosphorpentachlorid in das Acetophenonchlorid über; dieses gibt bei der Einwirkung von Cyankalium in alkoholischer Lösung das Nitril der sogenannten Atrolactinäthyläthersäure,



welches verseift wird, worauf man durch Einwirkung von Salzsäure die Atropasäure erhält. Diese letztere addiert unterchlorige Säure unter Bildung von Chlortropasäure, und kann über dieses Derivat durch Reduktion in die Tropasäure übergeführt werden:



Die Tropasäure enthält ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, kann also in zwei optisch aktiven Modifikationen vorkommen. Ladenburg gelang es auch, die synthetische inaktive Tropasäure mit Hilfe der Chininsalze in die beiden aktiven Modifikationen zu spalten[2]).

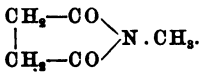
Für die Konstitution des Tropins sind folgende Faktoren maßgebend:

1. Bei der Oxydation des Tropins erhält man ein Keton, das Tropinon. Dieses enthält die Atomgruppierung CH_2—CO—CH_2, denn Willstätter konnte aus demselben durch Kondensation mit Benzaldehyd eine Dibenzalverbindung erhalten. Die weitere Oxydation des Tropinons führte zu der Tropinsäure, und diese konnte durch Chromsäuregemisch in das Methylsuccinimid übergeführt werden.

---

[1]) Ladenburg und Rügheimer, Berl. Ber. **13**, 373.
[2]) Ladenburg, ebenda **22**, 2590.

Das Succinimid besitzt die Formel:

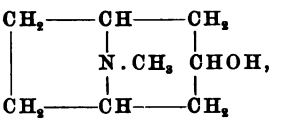


Damit ist aber nachgewiesen, daß in dem Tropin ein Pyrrolidinring enthalten und außerdem an den Stickstoff desselben eine Methylgruppe gebunden ist.

2. Wird die Tropinsäure der erschöpfenden Methylierung unterworfen, so resultiert nach den Beobachtungen von Willstätter eine stickstofffreie ungesättigte Dicarbonsäure der Formel $C_5H_6(COOH)_2$, welche auf Grund ihrer Fähigkeit, vier Atome Brom zu addieren, zwei Kohlenstoffdoppelbindungen enthält. Auch die Konstitution dieser Säure konnte Willstätter eindeutig beweisen, da er fand, daß dieselbe bei der Reduktion in n-Pimelinsäure übergeführt werden kann. Damit ist aber nachgewiesen, daß in der Tropinsäure acht Kohlenstoffatome in unverzweigter Kette miteinander verbunden sind.

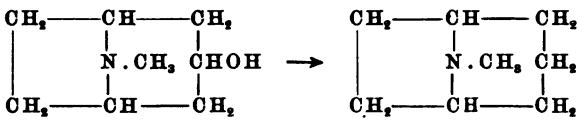
3. Ladenburg konnte durch geeignete Reaktion zu Pyridinderivaten gelangen.

Es muß also nach diesen Untersuchungen in dem Tropin einerseits ein System enthalten sein, welches aus acht Kohlenstoffatomen besteht, andererseits muß es aber auch einen Pyrrolring wegen der Bildung von Methylsuccinimid enthalten und endlich muß noch ein Pyridinring vorhanden sein. Auf Grund dieser Überlegungen ist nun für das Tropin folgende Formel aufgestellt worden:



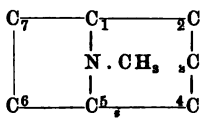
in welcher alle diese Anforderungen gut und ungezwungen zum Ausdruck gebracht sind.

Für unsere späteren Ausführungen ist es nötig, uns zuerst über die Nomenklatur der Abkömmlinge des Tropins zu unterrichten. Als Stammsubstanz wird die dem Tropin als Alkohol entsprechende Wasserstoffverbindung angesehen. Sie leitet sich also von dem Tropin in der Weise ab, daß die CHOH-Gruppe derselben zu einer CH_2-Gruppe reduziert ist.



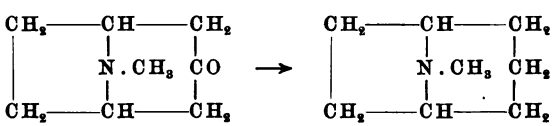
Diese Verbindung nennt man, da sie ein gesättigtes Ringsystem enthält, Tropan. Sie wurde früher, weil sie eigentlich ein Hydrierungsprodukt des Tropins ist, Hydrotropidin genannt. Das Tropin ist dann ein Hydroxylderivat des Tropans und führt die Bezeichnung Tropanol. Das um zwei Wasserstoffatome ärmere Tropidin enthält eine Kohlenstoffdoppelbindung und wird deshalb Tropen genannt. Man findet zwar auch die alten Benennungen noch häufig im Gebrauch, wir werden dagegen bei unseren späteren Ausführungen vorwiegend die neue Nomenklatur benutzen.

Für die Bezeichnung verschiedener Tropanderivate benutzt man in diesem Ringsystem folgende Numerierung:



Das Tropin ist demgemäß ein Tropanol-3, sein Jodid ein 3-Jodtropan usw.

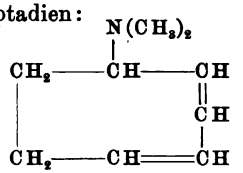
Das Tropan (Hydrotropidin) ist übrigens keine hypothetische Verbindung, sie wurde vielmehr zuerst von Ladenburg[1]) aus dem Tropanol hergestellt, indem er dasselbe in sein Jodid, das 3-Jodtropan, überführte und dieses mit Zinkstaub und Salzsäure reduzierte. Später erhielt es Merling[2]), als er Zink und Schwefelsäure auf das Hydrobromid des 3-Bromtropans (Tropinbromid) zur Einwirkung brachte, und endlich erhielten es Willstätter und Iglauer durch Reduktion des Tropanons (Tropinon) mit Zinkstaub—Jodwasserstoffsäure:



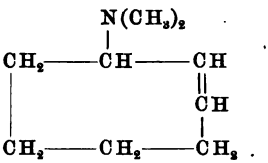
[1]) Ladenburg, Berl. Ber. **16**, 1408.
[2]) Merling, ebenda **25**, 3124.

Die ersten Versuche zur Synthese des Tropans stammen von Ladenburg[1]), doch ging derselbe damals noch von falschen Ansichten über die Konstitution des Tropans aus, so daß die bei diesen Versuchen erhaltenen Verbindungen „Paratropin" und „α-Tropin" in keiner Beziehung zu den Atropaalkaloiden stehen. Ähnlich verhält es sich auch mit einem von Lipp[2]) stammenden Versuch.

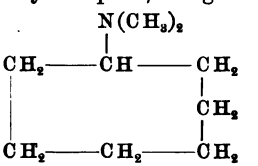
Die vollständige Synthese des Tropans verdanken wir Willstätter. Ehe wir jedoch eingehender auf dieselbe eingehen, müssen wir uns noch über einige spezielle Reaktionen der hier in Frage kommenden Verbindungen unterrichten. Die oben formulierten Verbindungen, wie Tropan, Tropanol, Tropanon usw. bezeichnet Willstätter als bicyklische Tropanbasen (früher Tropinbasen). Neben diesen existieren aber auch sog. monocyklische Tropanbasen, und dies sind Amine mit einem Kohlenstoffsiebenring. Sie stehen in naher Beziehung zu den eigentlichen bicyklischen Tropanbasen, vornehmlich die bei der erschöpfenden Methylierung der letzteren entstehenden ungesättigten Basen und ihre Isomere mit anderem Ort der Doppelbindung. Hierher gehören z. B. das Methyltropidin, d. i. Dimethylaminocycloheptadien:



das Methyltropan oder Methylhydrotropidin, d. i. Dimethylaminocyclohepten:



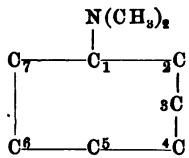
oder das Dimethylaminocycloheptan, als gesättigte Verbindung.



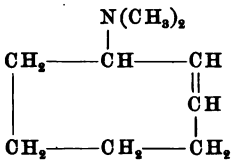
[1]) Ladenburg, Berl. Ber. **24**, 1626; **26**, 1063.

[2]) Lipp, ebenda **25**, 2190, 2197; **31**, 589; Ann. d. Chem. **289**, 173; **294**, 138.

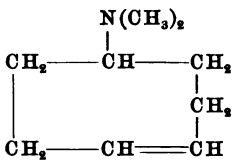
Die Bezeichnung Methyltropidin gebrauchten zuerst Ladenburg[1]) und Merling[2]), und dementsprechend bezeichnete dann Willstätter das Dimethylaminocycloheptan als Methyltropan; sie rühren von der Analogie mit dem Dimethylpiperidin her, das A. W. Hofmann als ein Homologes des Piperidins auffaßte. Um nun bei den Tropanderivaten zum Ausdruck zu bringen, daß diese ungesättigten Amine durch Ringsprengung entstanden sind, schlägt Willstätter die Benutzung der Vorsilbe „des-" vor. Die Numerierung der einzelnen Kohlenstoffatome des Ringsystems erfolgt in analoger Weise wie bei dem bicyklischen Tropanring, also in folgender Weise:



demgemäß wird die Verbindung der Formel:



als Δ^2-Methyltropan und diejenige der Formel:



als Δ^4-Methyltropan bezeichnet.

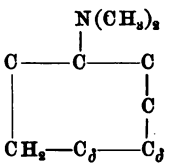
Für die Synthese der bicyklischen Tropanbasen aus den monozyklischen ist eine Reaktion von großer Wichtigkeit, für welche Willstätter die Bezeichnung „intramolekulare Alkylierung" vorgeschlagen hat[3]). Wirkt Halogenalkyl auf eine

---

[1]) Ladenburg, Ann. d. Chem. **217**, 117.
[2]) Merling, Berl. Ber. **24**, 3108.
[3]) Willstätter, Ann. d. Chem. **317**, 314.

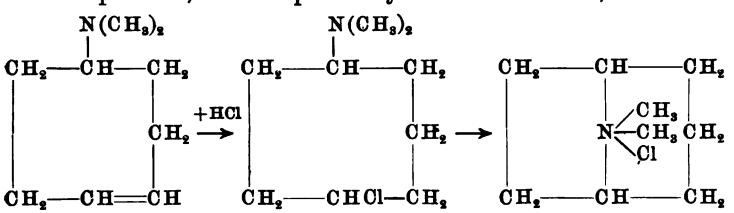
primäre Base ein, so entsteht das halogenwasserstoffsaure Salz einer sekundären Base, wirkt Halogenalkyl auf eine sekundäre Base, so entsteht entsprechend das halogenwasserstoffsaure Salz einer tertiären Base, und weiterhin entsteht bei einer tertiären Base das Ammoniumsalz. In ähnlicher Weise ist es nun bei halogenhaltigen Basen möglich, daß der halogenisierte Kohlenwasserstoffrest alkylierend auf die basische Gruppe einwirkt. Dabei tritt an den Stickstoff das Halogen und das ursprünglich mit letzterem verbundene Kohlenstoffatom und es entstehen cyklische Basen, in deren Molekül Stickstoff an der Ringbildung beteiligt ist. Auf diese Weise entstehen aus den primären Halogenaminen Salze von Iminen und aus den tertiären Halogenaminen Ammoniumhaloide.

Diese intramolekulare Alkylierung kann zu bicyklischen Basen führen, wenn Halogenadditionsprodukte gewisser ungesättigter monozyklischer Amine als Ausgangsmaterial dienen. Die Basen, welche einen Ring von sieben Kohlenstoffatomen enthalten, liefern dann Derivate des Tropans, wenn sie in ihren Halogen- oder Halogenwasserstoffadditionsprodukten ein Halogenatom zur Aminogruppe in einer der beiden δ-Stellungen enthalten:



als an Kohlenstoff 4 oder 5, des Ringsystems.

Mit Hilfe dieser Reaktion läßt sich aus dem Δ^4-Methyltropan als monocyklische Tropanbase über die durch Addition von Chlorwasserstoff an dieses erhältliche Hydrochlorbase eine bicyklische Tropanbase, das Tropanmethylammoniumchlorid, herstellen.

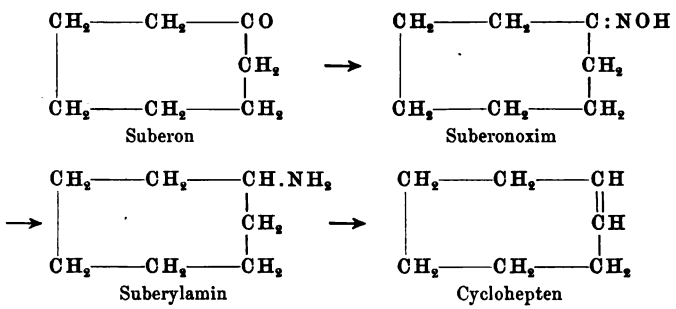


Δ^4-Methyltropan — Hydrochlorbase — Tropanmethylammoniumchlorid

Diese intramolekulare Alkylierung ist für die Synthese der bicyklischen Tropanbasen und damit auch der Tropaalkaloide eine außerordentlich wichtige Reaktion. Denn nur mit ihrer Hilfe ist es möglich, dieses immerhin komplizierte Ringsystem des Tropans künstlich aufzubauen.

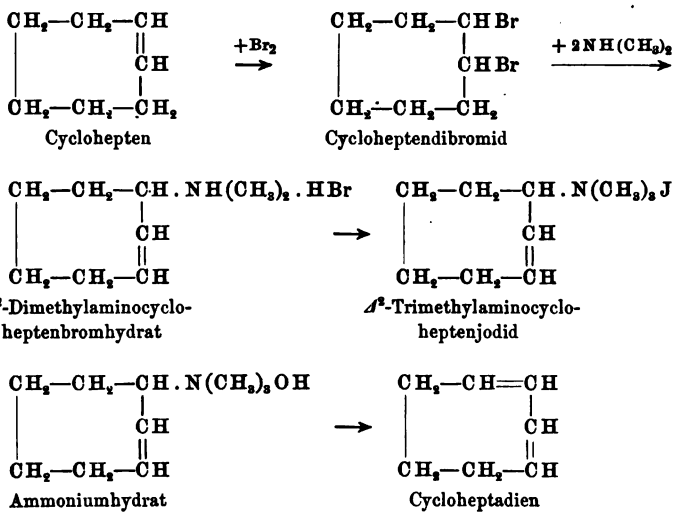
Nachdem wir also die nötigen und gerade für diese Zwecke neu gefundenen Reaktionen kennen gelernt haben, wollen wir uns der Besprechung der Synthese des Tropans zuwenden, wie sie von Willstätter durchgeführt worden ist.

Das Ausgangsmaterial für diese Synthese ist ein Ringsystem mit sieben Kohlenstoffatomen. Von den Verbindungen mit einem derartigen Ringsystem hat sich als am leichtesten zugänglich erwiesen das bei der trockenen Destillation von korksaurem Calcium erhältliche Suberon, das Cycloheptanon. Dieses letztere wird nun nach Willstätter mit Hydroxylamin oximiert, dann zu dem Suberylamin reduziert und dieses erschöpfend methyliert. Auf diese Weise läßt sich das Suberon in das Cyclohepten überführen:



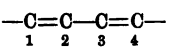
Auf diese Weise wurde in das gesättigte Ringsystem des Suberons eine Doppelbindung eingeführt. Die weitere Aufgabe war nun, in das so erhaltene Cyclohepten eine zweite und später noch eine dritte Doppelbindung einzuführen. Dem standen anfangs große Schwierigkeiten entgegen, doch wurden dieselben mit Hilfe folgender Reaktionen überwunden. Aus dem Cyclohepten erhält man durch Addition von Brom das Cycloheptendibromid. Läßt man nun auf dieses eine Lösung von Dimethylamin in indifferenten Lösungsmitteln einwirken, so findet einerseits eine Abspaltung von Bromwasserstoff in Form von Dimethylamin-

hydrobromid statt und andererseits wird das zweite Bromatom durch den Dimethylaminrest ersetzt. Es entsteht also neben Dimethylaminhydrobromid das bromwasserstoffsaure Salz des Δ^2-Dimethylaminocycloheptens. Führt man dieses letztere in die freie Base über, läßt darauf Jodmethyl einwirken und behandelt das so erhaltene Jodmethylat des Δ^2-Dimethylaminocycloheptens mit Silberoxyd, so erhält man das entsprechende Ammoniumoxydhydrat, und dieses wiederum zerfällt bei der Destillation in Trimethylamin, Wasser und Cycloheptadien, und damit ist in den Cycloheptanring eine zweite Kohlenstoffdoppelbindung eingeführt worden. Die hierbei verwendeten Reaktionen lassen sich durch folgende Formulierung ausdrücken:

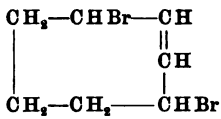


Von diesem Cycloheptadien ausgehend, ist es dann Willstätter gelungen, noch eine dritte Doppelbindung in das Ringsystem einzuführen, also das Cycloheptatrien herzustellen.

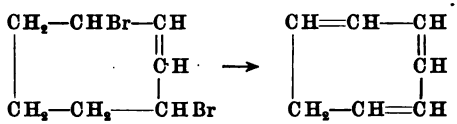
Das Cycloheptadien addiert ein Molekül Brom unter Bildung eines Dibromids. Da in ihm eine sogenannte konjugierte Doppelbindung enthalten ist, bei denen die Addition in der Stellung 1, 4 des Systems



stattfindet, bei gleichzeitiger Bildung einer neuen Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 2 und 3, so kommt dem Cycloheptadiendibromid die Formel

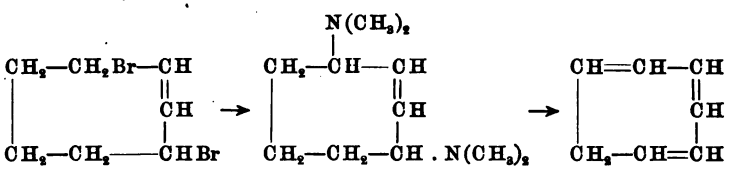


zu. Aus diesem Dibromid läßt sich das Cycloheptatrien durch doppelte Bromwasserstoffabspaltung erhalten:



Diese Abspaltung läßt sich leicht und einfach durch Erhitzen des Dibromids mit Chinolin durchführen.

Ein zweiter, aber etwas umständlicherer Weg vom Cycloheptadiendibromid zu dem Cycloheptatrien zu gelangen, besteht darin, daß sich das Dibromid bei der Einwirkung von Dimethylamin in das Tetramethyldiaminocyclohepten überführen läßt, und dieses liefert bei der erschöpfenden Methylierung das Cycloheptatrien, entsprechend folgenden Formulierungen:



Cycloheptadiendibromid — Tetramethyldiaminocyclohepten — Cycloheptatrien

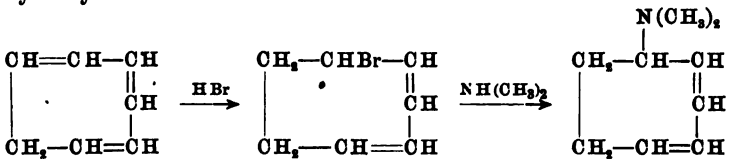
Das auf die eine oder andere Art erhaltene Cycloheptatrien stimmt nun in seinen Eigenschaften völlig mit dem überein, welches Ladenburg durch Zerlegung des Dimethyltropinjodids mit wässerigem Kali erhalten hat und Tropiliden nannte [1]).

Nachdem so Willstätter den Weg gezeigt hatte, wie man synthetisch zu einem Kohlenwasserstoff gelangen kann, der bei geeigneter Behandlung sich auch aus einem stickstoffhaltigen Derivat der Tropaalkaloide erhalten läßt, war es nötig, nach

[1]) Ladenburg, Berl. Ber. 14, 2129; Ann. d. Chem. 217, 132.

weiteren Reaktionen zu suchen, mit deren Hilfe man Stickstoff in das Ringsystem einführt. Es schließt sich also an die Synthese des Cycloheptatriens die Umwandlung desselben in das Tropen (Tropidin) an. Hierbei ist die oben erwähnte intramolekulare Alkylierung die wichtigste Reaktion, da durch sie ja der Übergang der monocyklischen Tropanbasen in bicyklische möglich ist.

Die Bildung einer monocyklischen Tropanbase aus dem Cycloheptatrien führte Willstätter in der Weise aus, daß er zuerst durch Addition von 1 Mol. Bromwasserstoff an das Heptatrien ein Monohydrobromid herstellte. Mit diesem reagiert dann Dimethylamin in Benzollösung schon ohne Erwärmen unter Bildung des Dimethylaminocycloheptadien oder α-Methyltropidin. Dieses letztere nun ist wieder identisch mit dem α-Methyltropidin, das Merling[1]) durch Destillation des Tropidinmethylammoniumhydroxyds erhalten hat:



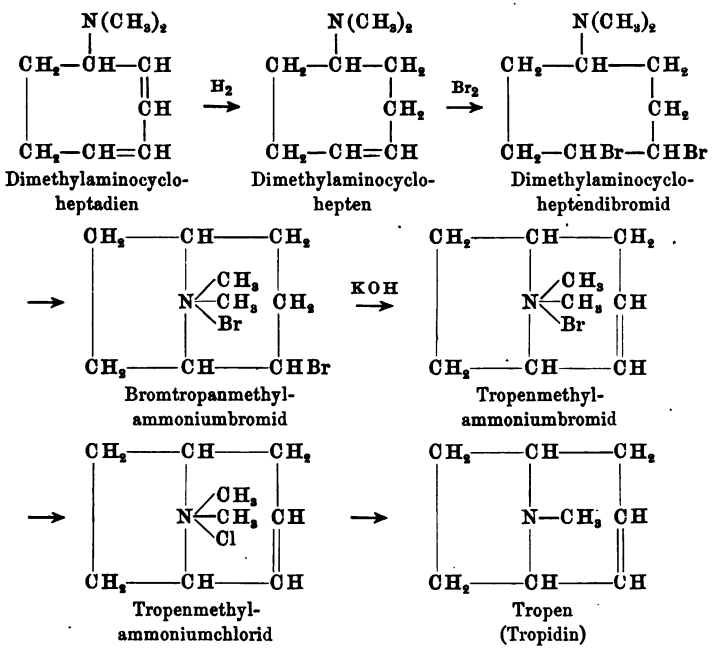
Cycloheptatrien — Cycloheptatrienhydrobromid — Dimethylaminocycloheptadien (α-Methyltropidin)

Das α-Methyltropidin nimmt bei der Reduktion mit Natrium in alkoholischer Lösung glatt zwei Atome Wasserstoff auf und geht quantitativ in das Δ^4-Dimethylaminocyclohepten über[2]). Das Reduktionsprodukt ist ohne jede Beimengung des Ausgangsmaterials, und andererseits geht die Reduktion auch nicht über die Bildung der einfach ungesättigten Base hinaus. Diese läßt sich nämlich in bromwasserstoffsaurer Lösung mit Brom geradezu titrieren, indem sie sich mit zwei Atomen Brom verbindet. Man erhält so eine bromierte Base als ätherlöslich alkalisches Öl. Dasselbe wandelt sich in der Kälte langsam, in der Wärme rasch zum erheblichen Teil in das Ammoniumsalz um, welches dann eine kristallinische, in Äther unlösliche, neutral reagierende Substanz ist, und der Zusammensetzung von Bromtropanmethyl-

[1]) Merling, Berl. Ber. **24**, 3118.
[2]) Willstätter, Ann. d. Chem. **317**, 285.

ammoniumbromid entspricht. Läßt man auf das letztere Alkalilauge einwirken, so geht es unter Abspaltung von Bromwasserstoff glatt in Tropidinammoniumsalz über. Man führt nun das Bromid über das Jodid in das Chlorid über und unterwirft dieses der trockenen Destillation und erhält so das Tropen (Tropidin). Dieses letztere zeigt in sämtlichen Merkmalen, namentlich in den charakteristischen Eigenschaften der Salze, mit der von Ladenburg dargestellten Base vollkommene Übereinstimmung.

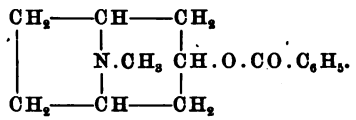
Die letzte Phase der Synthese des Tropens wird durch folgende Formeln veranschaulicht:



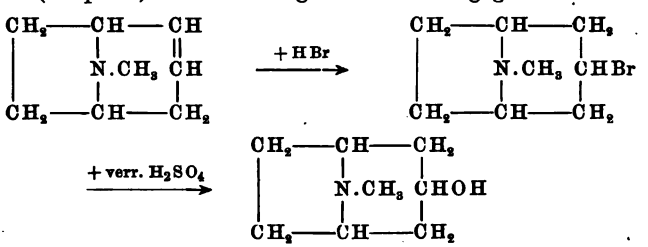
Das Tropen ist nun das Ausgangsmaterial für die letzte Phase der Synthese des Tropanols (Tropins).

Man geht hierbei zweckmäßig von dem bromwasserstoffsauren Tropen aus, und erhitzt dieses mit Eisessigbromwasserstoffsäure in Einschmelzröhren 80 Stunden lang im siedenden Wasserbade. Durch diese Behandlung entsteht das bromwasserstoffsaure 3-Bromtropan, aus welchem man leicht das freie 3-Bromtropan erhalten

kann. Der Ersatz des Bromatoms gegen die Hydroxylgruppe oder gegen solche Gruppen, aus denen sich eine solche leicht herstellen läßt, gelingt nicht so einfach. Nachdem Natronlauge, Natriumäthylat, Silberoxyd, Silberacetat usw. zu keinem Resultat geführt haben, gelang Willstätter [1]) die Überführung der gebromten Base in das Alkamin durch Erhitzen derselben mit verdünnter Schwefelsäure im Einschlußrohr. Das auf diese Weise erhaltene Alkamin ist aber nicht das Tropanol (Tropin), sondern ein Isomeres desselben, das sogenannte ψ-Tropin. Dieses ψ-Tropin hat Liebermann [2]) als Spaltungsprodukt eines Cocaalkaloids, des Tropacocains, entdeckt, welches nach diesen Untersuchungen ein Ester der Benzoesäure und des ψ-Tropins ist:



Die Willstättersche Synthese des ψ-Tropins aus dem Tropen (Tropidin) ist durch folgende Formeln gegeben:

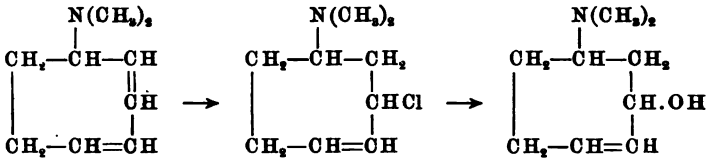


Willstätter und Iglauer haben nun dieses ψ-Tropin zu Tropanon (Tropinon) oxydiert und dieses durch Reduktion mit Zinkstaub und konzentrierter Jodwasserstoffsäure in das Tropanol (Tropin) übergeführt.

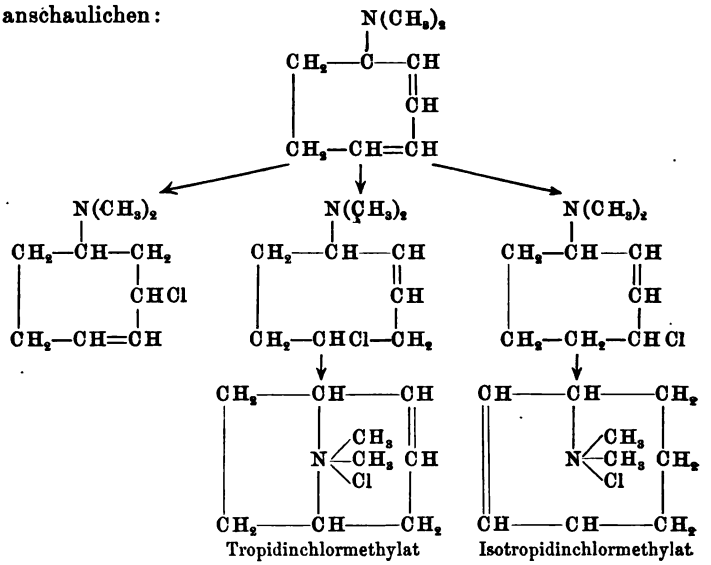
Innerhalb des durch die vorstehende Beschreibung skizzierten Ganges der Tropinsynthese sind einige Abweichungen und Variationen möglich. So kann man, von dem aus Suberon nach beschriebener Art erhältlichen α-Methyltropidin ausgehend, durch Chlorwasserstoffaddition in salzsaurer Lösung zu einer Hydrochloridbase gelangen, welche bei achttägiger Einwirkung von

[1]) Willstätter, Ann. d. Chem. **326**, 36.
[2]) Liebermann, Berl. Ber. **24**, 2336.

überschüssiger Soda- oder Natriumbicarbonatlösung ihr Chlor gegen die Hydroxylgruppe austauscht und zu dem Des-ψ-Methyltropin oder 1-Dimethylamino-Δ^4-cycloheptenol-3 führt:

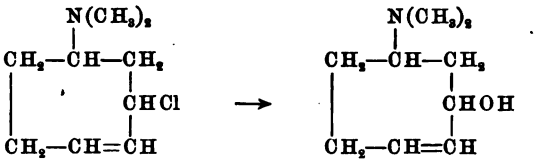


Daß die Addition des Chlorwasserstoffs in dem Methyltropidin (Dimethylaminocycloheptadien) an den Kohlenstoffatomen 2 und 3 erfolgt, geht daraus hervor, daß das entstandene 1-Dimethylamino-3-chlorcycloheptan keine Neigung zur intramolekularen Alkylierung zeigt. In untergeordneter Weise wird auch die Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 4 und 5 gesättigt, und zwar tritt Chlor sowohl an C^4, als auch an C^5. Beide Additionsprodukte sind aber einer intramolekularen Alkylierung fähig, und so entsteht im ersteren Falle ein Derivat des Isotropidinchlormethylats, im letzteren Falle das Tropidinchlormethylat. Die Additionsvorgänge von Chlorwasserstoff an das Dimethylaminocycloheptadien lassen sich durch folgende Strukturformeln veranschaulichen:

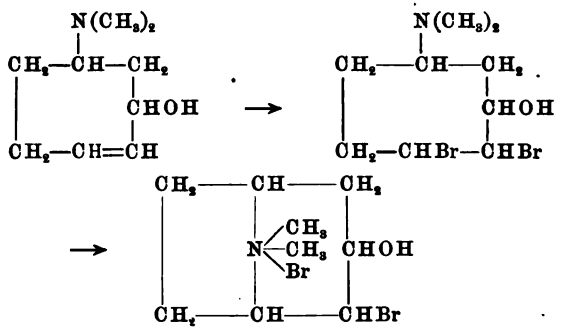


Tropidinchlormethylat Isotropidinchlormethylat

In dem 1-Dimethylamino-3-chlorcycloheptan läßt sich durch Natriumbicarbonat in wässeriger Lösung schon bei gewöhnlicher Temperatur das Chloratom gegen die Hydroxylgruppe austauschen. Man erhält das Des-ψ-Methyltropin:



Durch Anlagerung von Brom an dieses Des-ψ-Methyltropin erhält man ein Dibromid, welches, aus seinen Salzen in Freiheit gesetzt, schon bei gewöhnlicher Temperatur durch intramolekulare Alkylierung in das entsprechende quaternäre Ammoniumbromid übergeht:



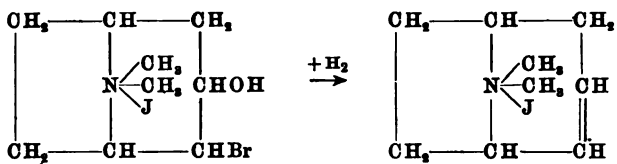
Willstätter hoffte, in diesem Ammoniumbromid durch direkte Reduktion das Brom durch Wasserstoff ersetzen zu können [1]), das gelingt aber nicht. Bei der Behandlung mit Natriumamalgam in schwach saurer Lösung, mit Zinkstaub und Ammoniak und anderen Reduktionsmitteln tritt sowohl das an Kohlenstoff wie das an Stickstoff gebundene Bromatom ohne Ersatz aus, indem durch Ringöffnung das monocyclische ungesättigte Alkamin regeneriert wird. Hingegen reduziert Zinkstaub mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure die bromierten Ammoniumsalze unter Erhaltung des Tropanringes; doch konnte in diesem Falle Willstätter aber kein Tropinjodmethylat isolieren, sondern hier

[1]) Willstätter, Ann. Chem. **326**, 4.

treten Brom und Hydroxylgruppe zugleich aus und es entsteht Tropenjodmethylat (Tropidinjodmethylat).

Da dieser Übergang in die ungesättigte Verbindung den Beobachtungen entspricht, welche M. Mokiewsky[1]) und J. Jocitsch[2]) über das Verhalten α-halogensubstituierter Alkohole bei der Reduktion gemacht haben, so geht daraus für die Konstitution der gebromten Ammoniumbase hervor, daß Hydroxyl und Brom an benachbarten Kohlenstoffatomen stehen müssen.

Der Übergang der gebromten Ammoniumbase in das Tropenjodmethylat entspricht folgender Formulierung, wenn wir als erste Phase der Einwirkung der Jodwasserstoffsäure den Übergang des Ammoniumbromids in das Ammoniumjodid betrachten:



4-Bromtropanol-3-jodmethylat — Tropenjodmethylat

Das Tropenjodmethylat läßt sich weiter in das Tropen (Tropidin) überführen, und damit ist eine neue vollständige Synthese dieser Base gelungen, da für das bromierte Ammoniumsalz das Alkamin des α-Methyltropidins als Ausgangsmaterial gedient hat. Das Tropen wird dann nach dem schon beschriebenen Verfahren in das ψ-Tropin (ψ-Tropanol) und dieses in das Tropanol übergeführt.

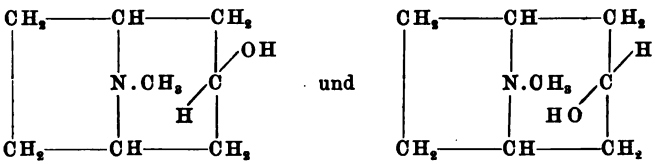
Die Bildung des Tropanols und des ψ-Tropanols bedeutet die totale Synthese der Solanaceenalkaloide Atropin, Hyoscyamin und Belladonnin, welche Ester des Alkohols Tropanol mit der Tropasäure sind, und nach den Untersuchungen Ladenburgs durch Esterifizierung dargestellt werden können. Da ferner das oben erwähnte Cocaalkaloid Tropacocain ein Ester des ψ-Tropins und der Benzoesäure ist, so ist auch dieses auf vollständig synthetischem Wege zugänglich geworden.

Bei der Isomerie des ψ-Tropins und des Tropins liegt geometrische Isomerie vor, wie sie noch bei anderen Verbindungen

---

[1]) Mokiewsky, Chem. Centralbl. 1899, I, 591.
[2]) Jocitsch, ebenda, S. 777.

der Tropanreihe beobachtet wird. Es ist also das eine die Cisform und das andere die Transform, entsprechend den beiden Formeln:

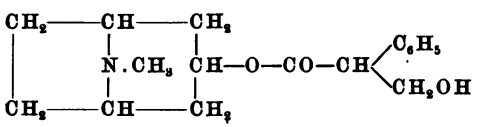


Tropeine.

Nach dem Vorschlag von Ladenburg[1]) bezeichnet man alle Ester, bei denen das Tropanol die Alkoholkomponente bildet, als Tropeine. Es gehören demnach zu dieser Klasse von Verbindungen die wichtigen Alkaloide Atropin und Hyoscyamin und Belladonnin, ferner das Atropamin. Dann ist aber auch eine große Anzahl von Tropeinen durch Veresterung des Tropanols mit verschiedenen Säuren synthetisch hergestellt worden und diese stehen teilweise in ihrer physiologischen Wirkung dem Atropin sehr nahe.

Atropin.

Wie wir S. 37 schon gehört haben, ist das Atropin ein Tropein der Tropasäure und entspricht der Formel:



Das Atropin findet sich in einigen Pflanzen, so in der Tollkirsche, Atropa Belladonna, und im Stechapfel, Datura Stramonium. Das aus diesen Pflanzen gewonnene Atropin ist optisch inaktiv, es ist daher auch die in ihm enthaltene Tropasäure inaktiv. Da nun, wie wir in den vorangegangenen Besprechungen gesehen haben, einerseits die Synthese der Tropasäure durch Ladenburg und Rügheimer und andererseits diejenige des Tropanols (Tropins) durch Willstätter erfolgreich durchgeführt worden ist, so ist die Gesamtsynthese des Atropins als gelungen anzusprechen.

[1]) Ladenburg, Ann. Chem. **217**, 82 (1883).

Sie zerfällt nach den Angaben von Ladenburg[1]) in folgende Phasen:

1. Synthese des Glycerins (Faraday, Kolbe, Melseus, Boerhave, Friedel und Silva).
2. Aus Glycerin Glutarsäure (Berthelot und de Luca, Cahours und Hofmann, Erlenmeyer, Lermantoff und Markownikoff).
3. Aus Glutarsäure Suberon (C. Brown und Walker, Boussingault).
4. Aus Suberon Tropen (Willstätter).
5. Aus Tropen Tropanol (Ladenburg, Willstätter).
6. Synthese der Tropasäure (Berthelot, Fittig und Tollens, Friedel, Ladenburg und Rügheimer).
7. Aus Tropanol und Tropasäure Atropin (Ladenburg).

Was diese letzte Phase der Atropinsynthese betrifft, so ist dieselbe, wie ja schon erwähnt, von Ladenburg im Jahre 1883 durch Kondensation der beiden Spaltungsprodukte des Alkaloids mittels verdünnter Salzsäure ausgeführt worden. Ladenburg gibt zwar die Menge des so erhaltenen Atropins nicht an, doch läßt sich ein Schluß auf die Maximalausbeute aus den Arbeiten Amenomiyas[2]) ziehen, der, wie später noch erörtert wird, die optisch aktiven Tropasäuren mit Tropanol zu dem l- und d-Hyoscyamin kondensierte und hierbei 17,7 Proz. der Theorie erhielt.

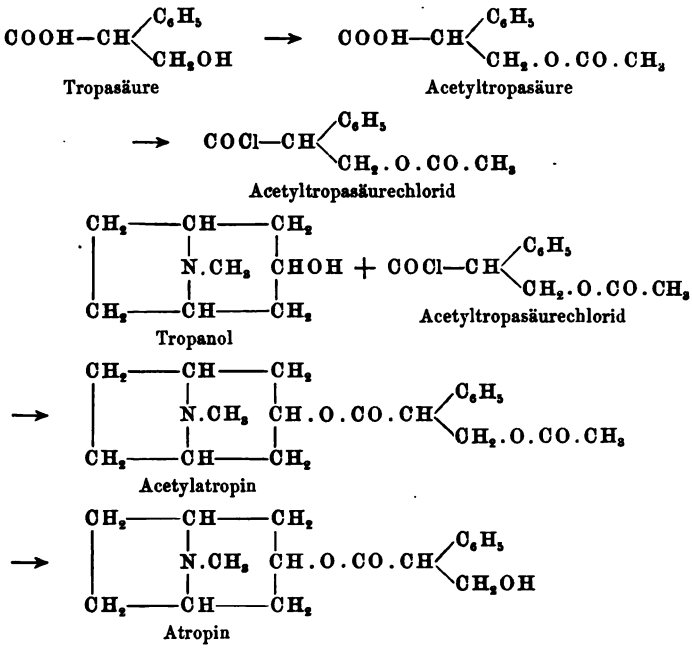
Wolffenstein und Mamlock[3]) haben nun versucht, das Tropanol mit dem Chlorid der Tropasäure zu kondensieren. Nach verschiedenen vergeblichen Versuchen, bei denen sich ergeben hat, daß die alkoholische Hydroxylgruppe der Tropasäure in Mitleidenschaft gezogen wird, haben diese beiden Chemiker gefunden, daß die Bildung des Atropins aus Tropanol und Tropasäure glatt geht, wenn man den Umweg über die Acetyltropasäure wählt.

Tropasäure wird durch überschüssiges Acetylchlorid in die Acetyltropasäure übergeführt, diese gibt mit Thienylchlorid das Acetyltropasäurechlorid, welches sich mit Tropanol auf dem Wasserbade erhitzt, zu dem salzsauren Acetylatropin kondensiert.

---

[1]) Ladenburg, Berl. Ber. **35**, 1162 (1902).
[2]) Amenomiya, Arch. Pharm. **240**, 498 (1902).
[3]) Wolffenstein und Mamlock, Berl. Ber. **41**, 723 (1908).

Das letztere hydrolysiert sich schon in wässeriger Lösung beim gelinden Erwärmen in Essigsäure und salzsaures Atropin. Diese Bildung des Atropins entspricht folgenden Formeln:



Hyoscyamin.

Das Hyoscyamin findet sich im Bilsenkraut und einigen anderen Pflanzen vor. Es besitzt dieselbe Zusammensetzung wie das Atropin, ist also ein Isomeres desselben.

Über die Art der Isomerie gab die Spaltung des Hyoscyamins mit Barytwasser bei 60° Aufschluß. Ladenburg erhielt hierbei, wie beim Atropin, Tropanol und Tropasäure[1]). Als er jedoch, wie beim Atropin, diese beiden aus dem Hyoscyamin erhaltenen Spaltungsprodukte wieder miteinander kondensierte, erhielt er nicht mehr das Hyoscyamin zurück, sondern es war das Atropin entstanden.

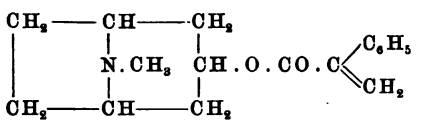
---

[1]) Ladenburg, Berl. Ber. 13, 109, 254, 607 (1880).

Es ist nun zu berücksichtigen, daß das Atropin optisch inaktiv, das Hyoscyamin dagegen linksdrehend ist. Ferner hat Merck[1]) gefunden, daß, wenn man die Verseifung des Hyoscyamins nicht mit Barytwasser, sondern mit heißem Wasser ausführt, neben dem Tropanol eine aktive, und zwar die linksdrehende Tropasäure entsteht[1]). Es findet also in alkalischer Lösung eine Racemisierung der aktiven Tropasäure in die inaktive statt. Dieser Vorgang kann aber schon beim Hyoscyamin eintreten; schmilzt man z. B. das Hyoscyamin für sich oder unter Zusatz geringer Mengen von Alkali, so racemisiert sich das Hyoscyamin zu Atropin[2]). Denselben Übergang des einen Isomeren in das andere hat ohne störende Nebenreaktionen Gadamar in alkoholischen Lösungen des Hyoscyamins beobachtet[3]). Nachdem durch diese Untersuchungen die Konstitution des Hyoscyamins klargelegt war, und nachdem einerseits von Ladenburg[4]) die Spaltung der inaktiven Tropasäure mit Hilfe des Chininsalzes in die beiden optischen Isomeren durchgeführt und Willstätter die Synthese des Tropanols gelungen war, so stand einer Synthese des Hyoscyamins ebenfalls nichts mehr im Wege.

Amenomiya[5]) hatte sich zu diesem Zwecke aus Atropin das Tropanol hergestellt, dieses mit l-Tropasäure verestert und so das l-Hyoscyamin erhalten.

An diese beiden Alkaloide schließt sich noch das Atropamin an, welches ein Ester der Atropasäure und des Tropanols ist und demgemäß folgende Formulierung besitzt:



Es entsteht aus dem Atropin und Hyoscyamin durch Behandlung mit wasserentziehenden Mitteln, wie Schwefelsäure, Phosphorsäureanhydrid, Essigsäureanhydrid[6]). Durch die Fest-

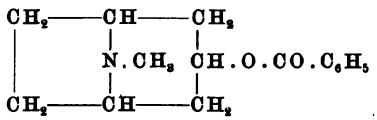
[1]) Merck, Arch. Pharm. **231**, 115 (1883).
[2]) Will und E. Schmidt, Berl. Ber. **21**, 1717, 2797 (1888).
[3]) Gadamar, Arch. Pharm. **239**, 294.
[4]) Ladenburg, Berl. Ber. **22**, 2590 (1889).
[5]) Amenomiya, Arch. Pharm. **240**, 498 (1902).
[6]) Hesse, Ann. Chem. **277**, 290 (1893).

legung seiner Strukturformel und die vorgehend erörterten synthetischen Arbeiten Willstätters, Ladenburgs usw. kann also auch dieses Alkaloid synthetisch hergestellt werden.

Isomer mit dem Atropamin ist das Belladonnin, welches als ein Stereoisomeres des Atropamins aufgefaßt wird. Da jedoch dasselbe kein eindeutig festgelegter Körper ist, sondern eine unkristallisierbare, firnisartige Masse bildet, so ist die Einheitlichkeit dieses Alkaloids auch schon, und mit Recht, bezweifelt worden.

Tropacocain.

Schon S. 49 wurde kurz erwähnt, daß das in den Kokablättern sich vorfindende Tropacocain ein Benzoylester des ψ-Tropanols ist:



Tropacocain

Wir haben ferner kennen gelernt, daß das ψ-Tropanol in vollständiger Synthese durch Willstätter aus dem Suberon aufgebaut worden ist, demzufolge kann auch das Tropacocain synthetisch gewonnen werden, man braucht ja nur das ψ-Tropanol mit Benzoesäureanhydrid zu benzoylieren.

Cocain.

Wie beim Atropin die Einwirkung verseifender Agenzien zu zwei wichtigen Spaltungsstücken des Alkaloids geführt hat, so hat auch beim Cocain die hydrolytische Spaltung schon einen weitgehenden Einblick in den molekularen Aufbau desselben ergeben. Durch Erhitzen von Cocain in zugeschmolzenen Röhren mit Salzsäure entsteht Benzoesäure, Chlormethyl und Benzoesäuremethylester neben einer stickstoffhaltigen Verbindung, für welche Wöhler den Namen Ecgonin eingeführt hat[1]). Das Auftreten von Benzoesäuremethylester und Chlormethyl bei dieser Spaltung des Cocains ist auf eine sekundäre Reaktion zurückzuführen. Die primären Spaltungsprodukte sind Benzoesäure, Methylalkohol und

[1]) Lossen, Ann. Chem. **133**, 361 (1865).

Ecgonin, das Chlormethyl entsteht durch Einwirkung von Salzsäure auf den Methylalkohol und der Benzoesäuremethylester durch Einwirkung von Methylalkohol auf Benzoesäure.

Eine andere Spaltung des Cocains haben Paul[1]) und etwas später Einhorn[2]) beobachtet. Nach diesen Forschern wird das Cocain beim Kochen mit Wasser in Methylalkohol und eine neue Verbindung gespalten, welche sich vom Ecgonin in der Weise ableitet, daß ein Wasserstoffatom durch die Benzoylgruppe ersetzt ist. Sie wird deshalb Benzoylecgonin genannt. Es ist erwähnenswert, daß derselbe Körper auch aus den bei der Darstellung des Cocains gewonnenen Nebenalkaloiden erhalten werden kann[3]).

Zur vollkommenen Kenntnis der Konstitution des Cocains war es nun nötig, diejenige des Ecgonins festzulegen. C. E. Merck[4]) beobachtete, daß das Ecgonin bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid eine neue, um ein Molekül H_2O ärmere Base liefert. Diese hat Einhorn[5]) auch durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid oder von mit Salzsäuregas gesättigtem Essigsäureanhydrid erhalten und Anhydroecgonin genannt:

$$\underset{\text{Ecgonin}}{C_9H_{15}NO_3} - H_2O = \underset{\text{Anhydroecgonin}}{C_9H_{13}NO_2}$$

Dieses Anhydroecgonin ist imstande sich mit Basen zu vereinigen. Es kristallisiert z. B. ein Natriumsalz aus, wenn man eine alkoholische Lösung von Anhydroecgonin mit alkoholischem Natrium stehen läßt. Damit war die Vermutung begründet, daß das Anhydroecgonin eine Säure ist. Dies ist von Einhorn[6]) eindeutig festgelegt worden, nachdem es ihm gelungen war, das jodwasserstoffsaure Salz desselben in alkoholischer Lösung durch Salzsäuregas zu verestern. Er erhielt hierbei den Anhydroecgoninäthylester. Derselbe Chemiker erhielt dann bei der Einwirkung von Brom auf diesen Ester ein Dibromid als Additionsprodukt und konnte so nachweisen, daß in dem Anhydroecgonin neben einer Carboxylgruppe noch eine Kohlenstoffdoppelbindung

---

[1]) Paul, Berl. Ber. **19**, R., S. 29.
[2]) Einhorn, ebenda **21**, 47.
[3]) Merck, ebenda **18**, 1594.
[4]) C. E. Merck, ebenda **19**, 3002.
[5]) Einhorn, ebenda **20**, 1221.
[6]) Derselbe, ebenda **20**, 1225 (1887).

enthalten ist[1]). Die Wasserabspaltung aus dem Ecgonin erfolgt eben unter Bildung dieser Doppelbindung.

Das Auftreten von Methylalkohol bei der Zersetzung des Cocains mit Salzsäure rührt also von einer methylierten Carboxylgruppe her, und damit kann man auch in dem Benzoylecgonin eine COOH-Gruppe annehmen. Dies ließ sich durch das Experiment bestätigen. Benzoylecgonin läßt sich durch Verestern mit Salzsäuregas in alkoholischer Lösung in den Benzoylecgoninäthylester überführen[2]).

Der Übergang des Ecgonins in das Anhydroecgonin läßt auf eine Hydroxylgruppe in dem ersteren schließen und demgemäß ist das Benzoylecgonin als der Benzoesäureester mit der alkoholischen Hydroxylgruppe des Ecgonins aufzufassen. Wird nun noch die Carboxylgruppe methyliert, so liegt das Cocain vor.

Diese Ansicht wurde durch die Synthese bestätigt. W. Merck[3]) hat schon vor den Untersuchungen Einhorns durch Erhitzen von Benzoylecgonin mit Jodmethyl und Methylalkohol in geschlossenen Röhren Cocain erhalten können. Nahezu gleichzeitig wurde auch von Skraup[4]) aus Benzoylecgonin, Jodmethyl und Natriummethylat Cocain erhalten.

Schwieriger zeigte sich die Synthese des Cocains aus Ecgonin. W. Merck suchte dieselbe in der Weise auszuführen, daß er das Ecgonin zuerst in das Benzoylecgonin überführte und dieses dann mit Methylalkohol veresterte. Die dahin zielenden Versuche führten aber nicht zu dem gewünschten Ziele. Ein günstigeres Resultat erhielt er, als er wasserfreies Ecgonin mit Benzoesäureanhydrid und Jodmethyl in geschlossenen Röhren 10 Stunden lang auf 100 Grad erhitzte. Wenn auch hierbei die Ausbeute an Cocain gering ist, so ist doch jedenfalls hierdurch die Synthese dieses Alkaloids aus seinen Spaltungsprodukten gegeben. Sie ist das Analogon der Synthese des Atropins aus Tropanol (Tropin) und Tropasäure, wie sie von Ladenburg[5]) ausgeführt wurde.

Nachdem durch diese Arbeiten der strukturelle Zusammenhang des Cocains mit dem Ecgonin endgültig aufgeklärt war,

[1]) Einhorn, Berl. Ber. **20**, 1226 (1887).
[2]) Derselbe, ebenda **21**, 48 (1888).
[3]) W. Merck, ebenda **18**, 2265 (1885).
[4]) Skraup, Monatshefte für Chemie **6**, 561 (1885).
[5]) Ladenburg, Berl. Ber. **18**, 109, 254, 607 (1880).

konnte man auch an die Aufklärung der Konstitution des Ecgonins gehen. Einhorn[1]) hat in dieser Richtung die außerordentlich wichtige Beobachtung gemacht, daß das Anhydroecgonin beim Erhitzen mit Salpetersäure auf 280° unter Kohlensäureabspaltung in eine sauerstofffreie Base übergeführt werden kann, welche sich als identisch mit dem Tropen (Tropidin) erwies. Damit ist die Zugehörigkeit des Ecgonins zu der Gruppe des Tropans nachgewiesen, was noch durch den Abbau der aus Ecgonin bei der Oxydation mit Chromsäure erhältlichen Tropinsäure zur Pimelinsäure bestätigt wurde.

Tropanol und Ecgonin geben bei dieser Reaktion zwei Tropinsäuren, welche sich nur durch ihre optischen Eigenschaften voneinander unterscheiden. Diejenige Tropinsäure, welche aus dem Tropanol erhalten wird, ist optisch inaktiv, diejenige aus dem Ecgonin ist dagegen rechtsdrehend. Beide liefern bei der erschöpfenden Methylierung dieselbe ungesättigte Säure, welche sich ihrerseits wieder zur n-Pimelinsäure reduzieren läßt. Eine weitere Bestätigung, daß auch in dem Ecgonin ein Ringsystem von sieben Kohlenstoffatomen vorliegt, wurde dann noch von Willstätter erbracht, indem er das Ecgonin zu dem Suberon abbaute.

Da sich das Tropen aus dem Ecgonin mit demjenigen aus dem Tropanol als identisch erwiesen hat, so finden natürlich auch alle Beobachtungen, welche man mit demselben gemacht hat, wie der Nachweis des Pyridinringes und des Pyrrolringes, auch auf das Ecgonin Anwendung.

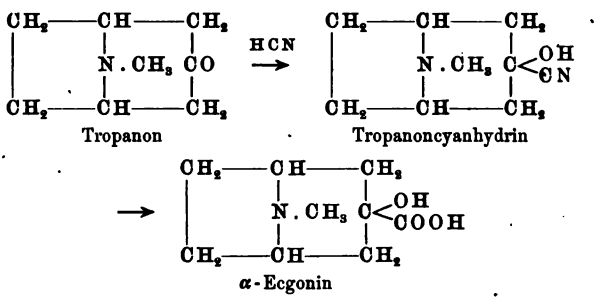
Es ist jetzt nur noch nachzuweisen, welche gegenseitige Stellung die Hydroxylgruppe und die Carboxylgruppe im Molekül einnimmt. Um diese Frage aufzuklären, haben Willstätter und Müller die Carboxylgruppe durch die Aminogruppe ersetzt. Zu diesem Zwecke führten diese beiden Chemiker das Anhydroecgonin durch Reduktion in das Dihydroanhydroecgonin über und erhielten aus dem Amid dieses letzteren sowohl nach der Methode von A. W. Hofmann durch Einwirkung von unterbromigsaurem Alkali, als auch nach der Methode von Curtius über das Hydrazid, Azid und den Harnstoff eine zweisäurige Base, welche sie Isotropylamin nannten[2]). Dieselbe ist isomer, also verschieden

[1]) Einhorn, Berl. Ber. **23**, 1339 (1890).
[2]) Willstätter und Müller, ebenda **31**, 2657 (1898).

von dem durch Reduktion des Tropanonoxims ebenfalls von Willstätter hergestellten Tropylamin. Aus der Verschiedenheit dieser beiden Basen ergibt sich mit großer Wahrscheinlichkeit, daß in dem Isotropylamin die Aminogruppe nicht denselben Ort einnimmt, wie in dem Tropylamin, und daß infolgedessen die Carboxylgruppe im Dihydroanhydroecgonin und im Ecgonin an ein anderes Kohlenstoffatom gebunden sein muß, als die Ketogruppe im Tropanon bzw. die Hydroxylgruppe im Tropanol.

Die Stellung der Hydroxylgruppe im Ecgonin ist dadurch festgelegt, daß man dasselbe durch Oxydation unter Abspaltung von Kohlensäure in Tropanon überführen kann, also in dasselbe Keton, welches auch das erste Oxydationsprodukt des Tropanols und des ψ-Tropanols bildet. Das Produkt der ersten Einwirkung der als Oxydationsmittel dienenden Chromsäure ist eine Ketosäure, welche sich beim Erwärmen in mineralsaurer Lösung in Kohlensäure und Tropanon spaltet. Für die Stellungsfrage des Hydroxyls wird durch diese Reaktion bewiesen, daß dasselbe im Ecgoninmolekül den gleichen Platz einnimmt wie im Tropanol und ψ-Tropanol.

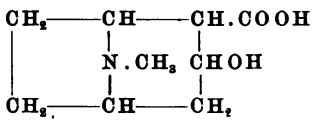
Für die Beurteilung der gegenseitigen Stellung der Hydroxyl- und Carboxylgruppe sind diese beiden Reaktionen insofern von Wichtigkeit, als dadurch nachgewiesen ist, daß das Hydroxyl nicht in α-Stellung zum Carboxyl sich befinden kann. Dies wurde auch noch durch die Verschiedenheit des Ecgonins vom α-Ecgonin bewiesen, welch letzteres von Willstätter[1]) aus dem Tropanon durch Blausäureaddition hergestellt wurde:



Gegen die Auffassung des Ecgonins als γ-Oxysäure spricht die Schwierigkeit, eine entsprechende Ketosäure zu erhalten und

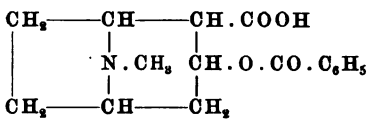
[1]) Willstätter, Berl. Ber. 29, 2216.

vor allem die leicht stattfindende Kohlensäureabspaltung bei dem in der ersten Phase der Einwirkung von Chromsäure gebildeten Oxydationsprodukte. Dieses Verhalten steht nur im Einklang mit der allein noch übrig bleibenden Annahme der β-Stellung. Das Ecgonin ist also eine β-Carbonsäure des Tropanols, und entspricht folgender Strukturformel:

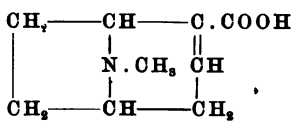


Für seine bei den vorstehenden Versuchen erwähnten Derivaten kommen daher folgende Fomulierungen in Betracht:

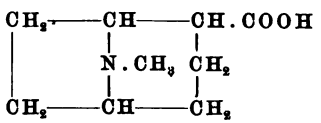
Benzoylecgonin . . . .



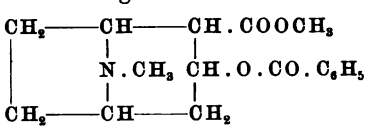
Anhydroecgonin . . . .



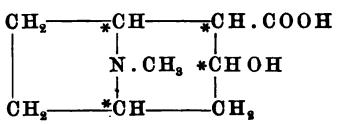
Dihydroanhydroecgonin .



Für das Cocain als Benzoylecgoninmethylester ergibt sich dann folgende Formulierung:



Das Ecgonin besitzt nach dieser Formulierung vier asymmetrische Kohlenstoffatome, welche in der folgenden Formel durch * bezeichnet sind:

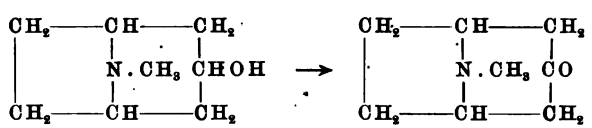


Es sind von ihm daher 16 aktive Isomere möglich. Von diesen ist das gewöhnliche das l-Ecgonin; das d-Ecgonin wurde von Einhorn und Marquardt[1]) aus dem l-Ecgonin durch Umlagerung beim Erhitzen mit Ätzalkalien gewonnen und von Liebermann und Giesel[2]) unter den Nebenprodukten bei der Cocaingewinnung gefunden. Beide Isomere besitzen ganz verschiedene spezifische Drehung, sie sind nicht optische Antipoden. Berücksichtigt man das Verhalten der inaktiven Alkamine Tropanol und ψ-Tropanol gegen Alkalien, so erscheint es höchst wahrscheinlich, daß das l-Ecgonin dem alkalilabilen Tropanol, das d-Ecgonin dem cis-transisomeren alkalistabilen, hochschmelzenden ψ-Tropanol hinsichtlich der Lagerung des Hydroxyls in bezug auf die basische Gruppe entspricht. Es wäre daher zweckmäßig, wenn man das Rechtsecgonin als d-ψ-Ecgonin von dem gewöhnlichen oder l-Ecgonin unterscheiden würde[3]).

Das synthetische Ecgonin, wie es von Willstätter und Bode hergestellt wurde und im folgenden beschrieben wird, ist gemäß seiner Herkunft optisch inaktiv, es ist in bezug auf seine vier asymmetrischen Systeme racemisch. Demzufolge ist auch das aus diesem erhaltene synthetische Cocain inaktiv und wird daher als r-Cocain bezeichnet. Dieses letztere in seine optische Antipoden zu spalten, ist Willstätter mit Hilfe des Bitartarats nicht gelungen.

Synthese des r-Cocains.

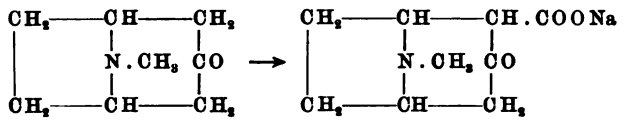
In der beim Atropin beschriebenen Art und Weise läßt sich aus dem Suberon das Tropanol aufbauen. Dieses kann durch geeignete Oxydation in das Tropanon übergeführt werden:



Tropanol (Tropin) Tropanon (Tropinon)

[1]) Einhorn und Marquardt, Berl. Ber. **23**, 468 und 981.
[2]) Liebermann und Giesel, ebenda **23**, 508 und 926.
[3]) Willstätter und Bode, Ann. Chem. **326**, 47.

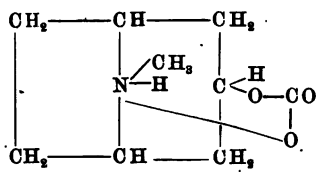
Läßt man auf das Tropanon gleichzeitig Natrium und Kohlensäure einwirken, so erhält man tropanonsaures Natrium[1]):



Das rohe tropanonsaure Natrium liefert bei der Reduktion mit Natriumamalgam in kalt gehaltener, stets schwach saurer Lösung ein Gemenge von zwei isomeren Verbindungen von der Zusammensetzung des Ecgonins ($C_8H_{14}ON.COOH$), aber von wesentlich verschiedener Konstitution.

Das eine Reaktionsprodukt macht gewöhnlich nur den fünften Teil des Gemenges aus, und kann mit Hilfe seines in Alkohol schwer löslichen Chlorhydrates isoliert werden. Es ist ein wahres Ecgonin und besitzt in seinen physikalischen Eigenschaften große Ähnlichkeit mit dem gewöhnlichen Ecgonin. Willstätter bezeichnet es als r-Ecgonin.

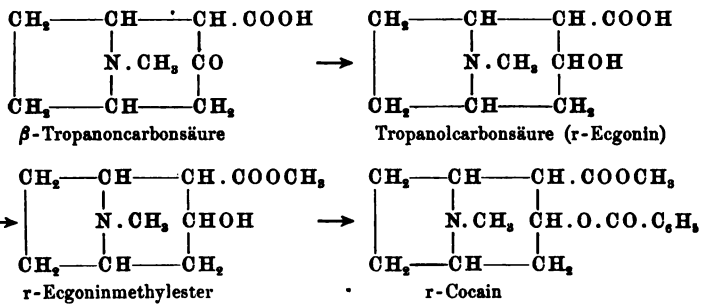
Das in besserer Ausbeute gebildete Ecgoninisomere erinnert gleichfalls in seinem Habitus an Ecgonin. Im Gegensatz dazu weist es aber weder eine freie Hydroxylgruppe auf, noch läßt es sich verestern. Alkohol und Chlorwasserstoff spalten es in Kohlensäure und ψ-Tropanol. Auf Grund dieses Verhaltens faßt es Willstätter[1]) als eine ψ-Tropin-O-carbonsäure mit einer betainartigen Bindung zwischen der Carboxylgruppe und der basischen Gruppe auf, entsprechend folgender Formulierung:



Das r-Ecgonin kann durch Salzsäuregas in methylalkoholischer Lösung in reinen Methylester umgewandelt werden. Dieser letztere läßt sich sowohl durch Erhitzen mit Benzoylchlorid auf 150 bis 160°, als auch durch mehrstündiges Kochen mit Benzoesäureanhydrid in Benzollösung benzoylieren und stellt dann den

[1]) Willstätter, Ann. Chem. **326**, 43 (1903).

benzoylierten r-Ecgoninmethylester, das r-Cocain vor. Die einzelnen Reaktionen lassen sich durch folgende Formelbilder ausdrücken:



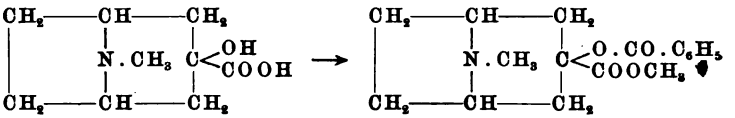
Berücksichtigt man, daß, wie im Abschnitt über die Synthese des Atropins ausgeführt worden ist, das Tropanol (Tropin) von Willstätter aus dem Suberon aufgebaut worden ist, so ist durch die Überführung des Tropanols in Tropanon und weiter in r-Ecgonin und in r-Cocain die Synthese des letzteren eine ebenso vollständige, wie diejenige des Atropins.

Das r-Cocain ist eine Racemform, es dreht die Ebene des polarisierten Lichtes nicht. Eine Spaltung in die optischen Antipoden ist Willstätter nicht geglückt. Dieselbe wurde mit Hilfe ihrer Salze mit Äpfelsäure, Citronensäure, Camphersäure und Weinsäure versucht, es war aber schon bei diesen Salzen, mit Ausnahme des Bitartarats, nicht möglich, Kristallisationen zu erhalten. Das letztere wurde durch wiederholtes Umkristallisieren in mehrere Fraktionen zerlegt, allein die daraus wieder isolierte und in ihr Chlorhydrat übergeführte Base bewirkte keine Drehung der Ebene des polarisierten Lichtes.

Das r-Cocain gleicht sowohl in seinen physikalischen, wie physiologischen Eigenschaften vollkommen dem natürlichen l-Cocain.

Ein d-Cocain, welches aber nach den Untersuchungen von Willstätter richtiger als das d-ψ-Cocain bezeichnet wird, weil es sich von cistransisomerem ψ-Tropanol ableitet, läßt sich von dem d-ψ-Ecgonin durch Methylieren und nachheriges Benzoylieren in analoger Weise darstellen, wie das r-Cocain aus dem r-Ecgonin. Das d-ψ-Cocain findet sich auch in der Natur, es begleitet das l-Cocain und ist in den bei der Darstellung des letzteren abfallenden Nebenprodukten zu finden.

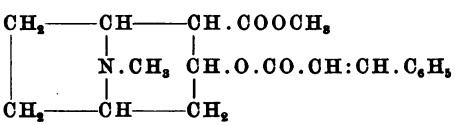
Bei anderer Gelegenheit (S. 61) wurde schon angeführt, daß das Tropanon als Keton Blausäure addiert und ein Cyanhydrin liefert, aus welchem durch Verseifung eine α-Oxysäure entsteht[1]). Diese letztere ist mit dem Ecgonin strukturisomer und wurde von Willstätter als α-Ecgonin bezeichnet. Durch Methylieren und Benzoylieren läßt sich aus diesem α-Ecgonin das α-Cocain gewinnen, welches nun seinerseits ebenfalls als Strukturisomeres des gewöhnlichen Cocains aufzufassen ist:



α-Ecgonin α-Cocain

Das α-Cocain unterscheidet sich wesentlich von dem gewöhnlichen Cocain, vor allem besitzt es in physiologischer Beziehung keine anästhesierende Wirkung.

Cinnamoylcocain.



Dieses sich fast in allen Cocaarten vorfindende Alkaloid ist von Liebermann zuerst aus dem l-Ecgonin, Zimtsäureanhydrid und Methylalkohol hergestellt worden[2]). Die Synthese Liebermanns fällt zeitlich früher als die Beobachtung seines Vorkommens in der Natur, welche von Geisel gemacht wurde[3]). Die Konstitution ist schon durch die Synthese bewiesen und läßt sich durch die Spaltung in Ecgonin, Zimtsäure und Methylalkohol bestätigen.

Synthese der Truxilline.

Die Truxilline, welche zu den Nebenalkaloiden des Cocains zu zählen sind, liefern beim Kochen mit Salzsäure Ecgonin neben Methylalkohol und zwei isomeren Säuren, welche α- und

[1]) Willstätter, Berl. Ber. **29**, 2216 (1896).
[2]) Liebermann, ebenda **21**, 3372 (1888).
[3]) Derselbe, ebenda **22**, 2251 (Fußnote) (1889).

β-Truxillsäuren genannt werden. Damit ist die Zugehörigkeit der Truxilline zur Gruppe des Tropans bewiesen. Es bestand deshalb nur noch die Aufgabe, die Konstitution der beiden Truxillsäuren aufzuklären und diese synthetisch aufzubauen.

Die Truxillsäuren zeigen dieselbe Zusammensetzung wie die Zimtsäure und wie die Atropasäure, $C_8H_8O_2$. Liebermann[1]) faßte dieselben auch zuerst als Isomere der Atropasäure auf. Auf Grund eingehender experimenteller Untersuchungen kam er aber zu der Ansicht, daß dieselben zu der Zimtsäure in näherer Beziehung stehen als zu der Atropasäure, und nannte sie Truxillsäuren, nach Truxillo, dem Herkunftsort der diese amorphen Basen hauptsächlich liefernden Cocaart. Sie sind als Polymere der Zimtsäure aufzufassen, was daraus hervorgeht, daß sowohl die freien Säuren wie ihre Ester bei der Destillation fast quantitativ in Zimtsäure bzw. ihre Ester übergehen. Diese Ansicht wurde auch durch die Molekulargewichtsbestimmung der Truxillsäureester bestätigt, welche für dieselben Werte ergab, die auf dimolekulare Zimtsäureester schließen lassen. Es sind demgemäß die Truxillsäuren als Tetramethylenderivate zu formulieren:

$$2\,C_6H_5.CH{=}CH.COOH \longrightarrow \begin{matrix} C_6H_5.CH{-}CH.COOH \\ | \quad | \\ C_6H_5.CH{-}CH.COOH \end{matrix}$$

Von den Truxillsäuren ist außer der im α- und β-Truxillin natürlich vorkommenden α- und β-Truxillsäure noch durch Umlagerung eine γ- und eine δ-Truxillsäure hergestellt worden. Die Möglichkeit zahlreicher isomerer Truxillsäuren läßt sich durch sterische Formeln leicht erklären. Es können bei der Polymerisation der Zimtsäure zwei isomere Truxillsäuren entsprechend den beiden folgenden Formulierungen entstehen:

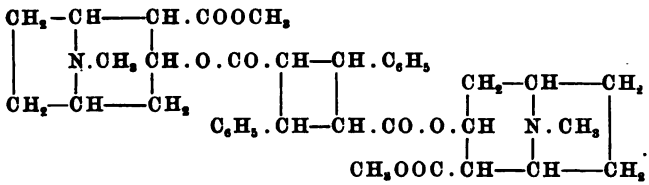
$$\begin{matrix} C_6H_5.CH{-}CH.COOH \\ | \quad | \\ C_6H_5.CH{-}CH.COOH \end{matrix} \qquad \text{und} \qquad \begin{matrix} C_6H_5.CH{-}CH.COOH \\ | \quad | \\ COOH.CH{-}CH.C_6H_5 \end{matrix}$$

Bei der sterischen Darstellung ergibt jede dieser Formeln noch weitere Möglichkeiten zu isomeren Formen.

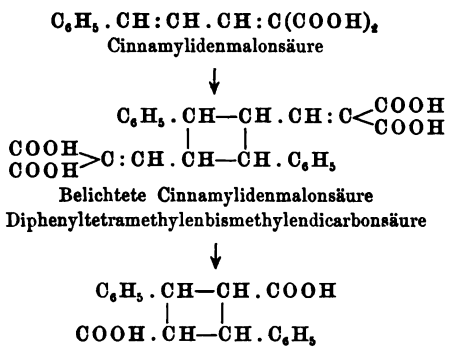
Da also die Truxilline als Verbindungen von Methylalkohol, Truxillsäuren und Ecgonin aufzufassen sind, so werden dieselben

[1]) Liebermann, Berl. Ber. 22, 124, 680, 782, 2240, 2256, 2291 (1889).

als Ecgonin formuliert, dessen Carboxylgruppe methyliert ist und dessen alkoholische Hydroxylgruppe mit den Carboxylgruppen der betreffenden Truxillsäure verestert ist. Es kommt dem α-Truxillin daher folgende Strukturformel zu:

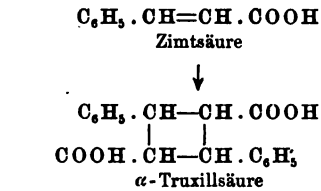


Nachdem auf diese Weise die Konstitution dieser Alkaloide festgelegt war, konnte man auch an ihre Synthese denken. Liebermann [1]), welcher die Spaltung derselben durchgeführt hat, gelang es auch, das Truxillin durch Behandeln von Ecgonin mit Truxillsäureanhydrid und Methylalkohol wieder aufzubauen. Das Ecgonin läßt sich, wie ja schon ausgeführt, aus dem Suberon synthetisch herstellen, und so war es nur noch nötig, die Truxillsäure ebenfalls auf rein chemischem Wege zu erhalten. Liebermann hat gefunden, daß sich die gelbe Cinnamylidenmalonsäure durch Belichtung in eine isomere Säure umlagert [2]), und Riiber [3]) hat gezeigt, daß die letztere bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in α-Truxillsäure übergeht, wodurch der Nachweis erbracht ist, daß diese beiden erstgenannten Säuren polymer sind:



[1]) Liebermann, Berl. Ber. **22**, 124 (1889).
[2]) Derselbe, ebenda **28**, 1440 (1895).
[3]) Riiber, ebenda **35**, 2411 (1902).

Riiber[1]) hat dann weiter gezeigt, daß sich nicht nur die Cinnamylidenmalonsäure durch Belichtung zu einem Tetramethylenderivat polymerisieren läßt, sondern daß auch die Zimtsäure selbst bei dieser Behandlung in ihr dimolekulares Isomeres, und zwar in die α-Truxillsäure, übergeht. Dieses Verfahren geht so glatt, daß es zur Darstellung größerer Mengen von α-Truxillsäure verwendet werden kann:

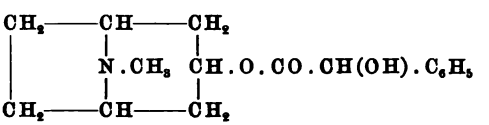


Damit ist also die Möglichkeit, die α-Truxillsäure synthetisch herzustellen, erbracht und demgemäß auch die Synthese des α-Truxillins eine vollständige.

Tropeine.

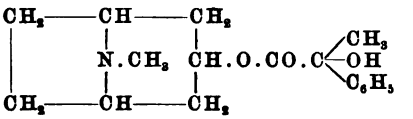
Im Anschluß an die Synthesen der Tropanreihe soll auch noch erwähnt werden, daß man versucht hat, sowohl vom Tropanol als auch vom Ecgonin aus durch Esterifikation zu Derivaten des Atropins und Cocains zu gelangen und auf diese Weise Verbindungen synthetisch herzustellen, welche sich in ihrer Wirkung an die beiden Alkaloide anschließen bzw. dieselben ersetzen sollen. Es ist aber nicht gelungen, auf diese Weise einen vollwertigen Ersatz für diese beiden Verbindungen zu erhalten.

Immerhin finden sich aber unter ihnen Verbindungen, welche in ihrer physiologischen Wirkung dem Atropin sehr nahe stehen. Diese Tropanolderivate werden nach Ladenburg[2]) Tropeine genannt. Hier wäre zu erwähnen das Homatropin, es ist ein Phenylglykolyltropin der Formel:

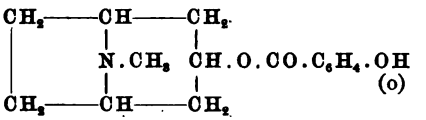


[1]) Riiber, Berl. Ber. **35**, 2908 (1902).
[2]) Ladenburg, Ann. d. Chem. **217**, 82 (1883).

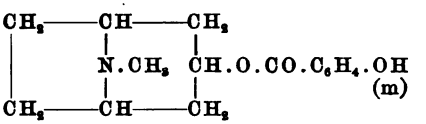
Das Pseudoatropin ist ein Atrolactintropein und dem Atropin isomer:



Andere, wie das Salicyltropein:

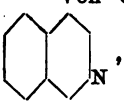


oder das m-Oxyphenyltropein:

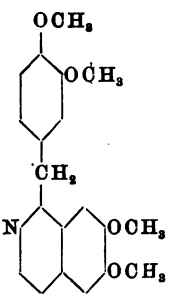


besitzen nur eine sehr schwache Atropinwirkung.

III. Alkaloide der Isochinolingruppe.

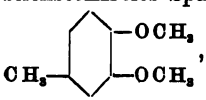
Von denjenigen Alkaloiden, welche einen Isochinolinring  , enthalten, sind synthetisch hergestellt worden das Papaverin, das Narcotin, das Laudanosin, das Berberin bzw. die Umwandlungsprodukte Cotarnin und Hydrastinin.

Papaverin.

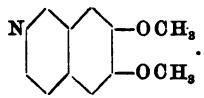


Zu dieser Konstitutionsformel haben vorzugsweise die Arbeiten von Goldschmidt[1]) geführt. Derselbe konnte durch Einwirkung von Jodwasserstoffsäure 4 Mol. Jodmethyl abspalten, die entstandene Verbindung wird Papaverolin genannt.

Bei der Einwirkung von schmelzendem Kali erhielt er als stickstofffreies Spaltungsprodukt das Dimethylhomobrenzcatechin,

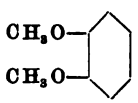


und als stickstoffhaltiges Spaltungsprodukt das Dimethoxyisochinolin,

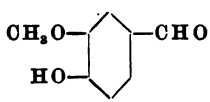


Die auf Grund dieser Spaltung aufgestellte Formel des Papaverins steht auch mit verschiedenen anderen Reaktionen desselben völlig im Einklang.

Die Synthese des Papaverins wurde von Amé Pictet und Alfons Gams ausgeführt[2]). Sie gingen zu diesem Zweck einerseits vom Veratrol und andererseits vom Vanillin aus:

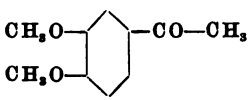


Veratrol



Vanillin

Vom Veratrol aus wurde zuerst mittels Acetylchlorid und Aluminiumchlorid das von Neitzel[3]) und von Bouveault[4]) zuerst beschriebene Acetoveratron hergestellt:



Acetoveratron

Dieses läßt sich durch Amylnitrit und Natriumäthylat in sein ω-Isonitrosoderivat überführen, welches durch Zinnchlorür und Salzsäure zum Chlorhydrat des ω-Aminoacetoveratrons reduziert wird:

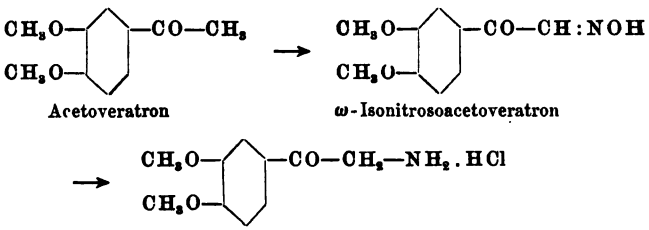
---

[1]) Goldschmidt, Wien. Monatsh. **4**, 704; **6**, 372, 667, 954; **7**, 485; **8**, 510; **9**, 42, 327, 349, 679, 762, 778; **10**, 673, 692.

[2]) A. Pictet und A. Gams, Berl. Ber. **42**, 2943 (1909).

[3]) Neitzel, ebenda **24**, 2864 (1891).

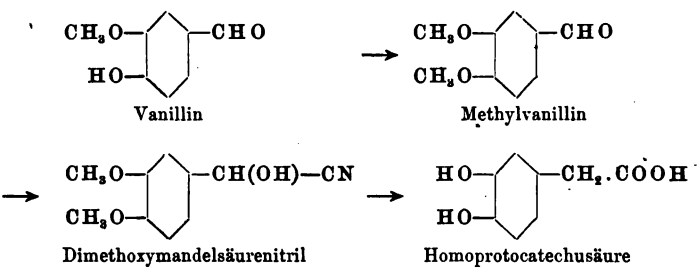
[4]) Bouveault, Bull. soc. chim. [3] **17**, 1021 (1897).



Acetoveratron — ω-Isonitrosoacetoveratron

ω-Aminoacetoveratron-chlorhydrat

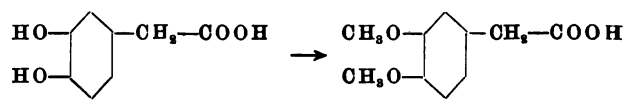
Die entsprechende freie Base ist unbeständig, braucht aber gar nicht isoliert zu werden, indem das Chlorhydrat als Ausgangsmaterial für die weitere Synthese genügt. Hierzu benötigt man Homoveratrumsäure und diese läßt sich aus dem Vanillin erhalten. Das Vanillin wird methyliert und durch Behandeln mit Cyanwasserstoff in das Dimethoxymandelsäurenitril übergeführt. Das letztere wird beim Kochen mit Jodwasserstoff gleichzeitig reduziert, verseift und entmethyliert, wodurch die Homoprotocatechusäure entsteht:



Vanillin — Methylvanillin

Dimethoxymandelsäurenitril — Homoprotocatechusäure

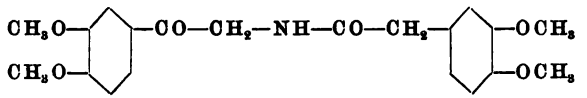
Durch Methylieren mit Jodmethyl oder Dimethylsulfat läßt sich diese letztere wieder methylieren und dadurch in die Homoveratrumsäure überführen:



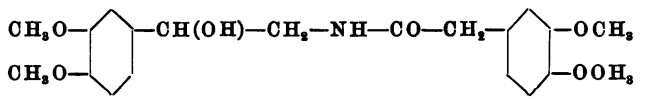
Homoprotocatechusäure — Homoveratrumsäure

Diese letztere wird nun mit dem ω-Aminoacetoveratron kondensiert. Um dies ausführen zu können, muß man die Homoveratrumsäure mit Phosphorpentachlorid in ihr Chlorid verwandeln.

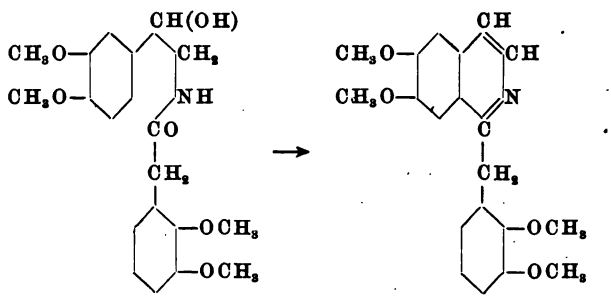
Die Kondensation selbst vollzieht sich dann beim Schütteln des Chlorids mit einer wässerigen Lösung des salzsauren Aminoacetoveratrons in Gegenwart von Kalilauge. Es entsteht hierbei das Homoveratroyl-ω-aminoacetoveratron:



Letzteres wird durch Natriumamalgam bei 40 bis 50° in neutral gehaltener alkoholischer Lösung reduziert. Von den beiden Carboxylgruppen, welche im Molekül vorhanden sind, wird unter diesen Umständen nur die eine, nämlich die Ketoncharakter tragende, angegriffen und in eine sekundäre Carbinolgruppe verwandelt. Dabei findet keine Abspaltung der Homoveratroylgruppe statt und das einzige Produkt, welches bei dieser Operation entsteht, ist das gesuchte Homoveratroyloxyhomoveratrylamin:

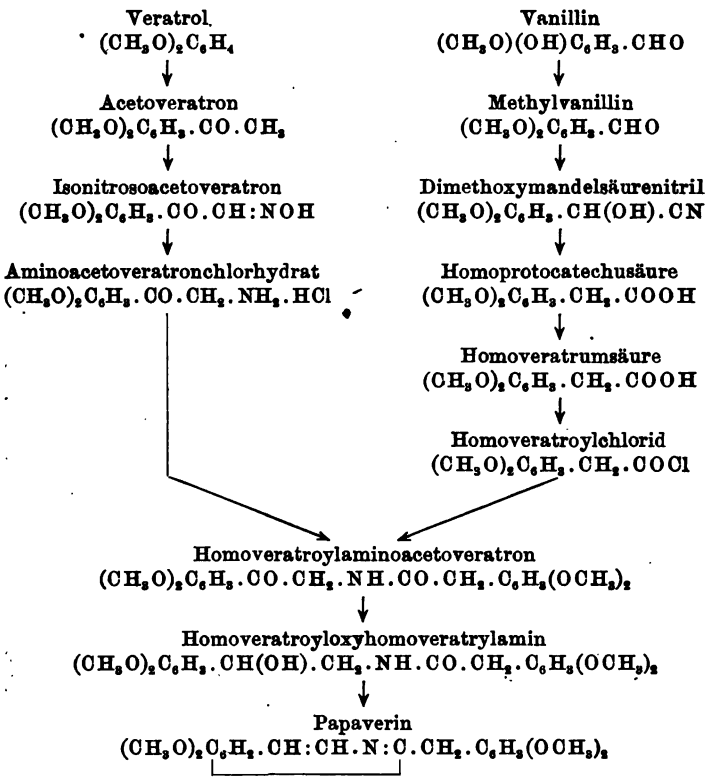


Durch kurze Behandlung mit Phosphorpentoxyd in kochender Xylollösung wird diese Verbindung unter Austritt von 2 Mol. Wasser und Bildung des Isochinolinringes in Papaverin umgewandelt:



Homoveratroyloxyhomoveratrylamin Papaverin

Die Synthese des Papaverins nach Pictet und Gams läßt sich also durch folgendes Schema veranschaulichen:



Laudanosin.

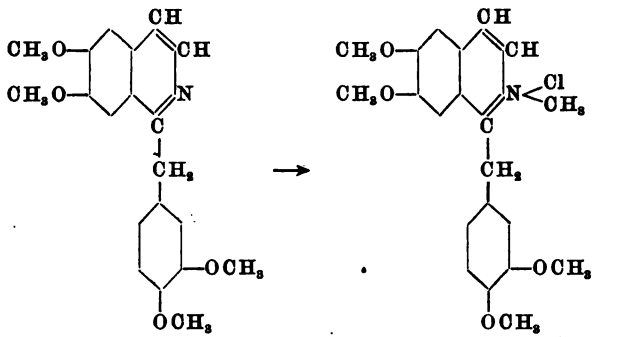
Das Laudanosin steht zu dem Papaverin in naher Beziehung. Es ist ein Methyltetrahydroderivat desselben.

Papaverin $= C_{20}H_{21}NO_4$, Laudanosin $C_{21}H_{27}NO_4 = C_{20}H_{24}NO_4(CH_3)$.

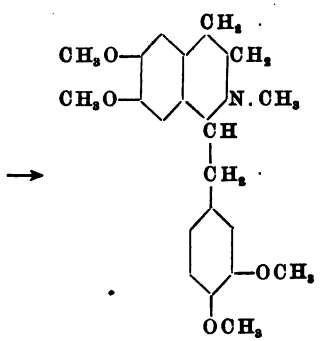
Dieser Zusammenhang der beiden Alkaloide ist durch die Arbeit von A. Pictet und Athanasescu[1]) synthetisch bestätigt worden. Sie reduzierten das Papaverinchlormethylat mit Zinn und Salzsäure und erhielten hierbei eine Base, welche mit dem natürlichen Laudanosin die größte Ähnlichkeit hatte, sich aber

[1]) Pictet und Athanasescu, Berl. Ber. **33**, 2346 (1900).

von diesem durch seine optische Inaktivität unterschied. Das so erhaltene Laudanosin läßt sich aber über sein chinasaures Salz in die beiden optisch aktiven Modifikationen trennen, in das l-Laudanosin und in das d-Laudanosin. Von diesen beiden erwies sich nun die rechtsdrehende Modifikation als völlig identisch mit dem im Opium vorkommenden Laudanosin, so daß also eine partielle Synthese aus dem Papaverin vorliegt:



Papaverin Papaverinchlormethylat

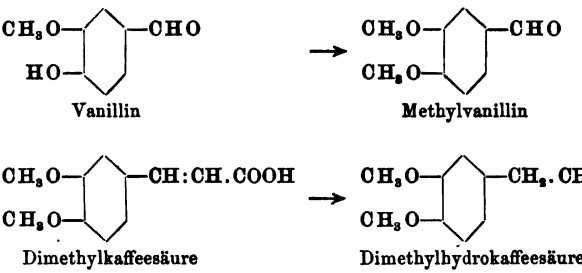


Laudanosin

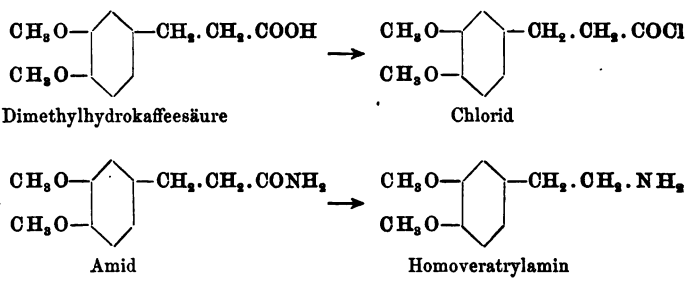
A. Pictet und M. Finkelstein[1]) gelang es dann auch, die totale Synthese desselben auszuführen. Als Ausgangsmaterial kommt hierzu einerseits das Vanillin und andererseits das Eugenol zur Verwendung.

[1]) Pictet und Finkelstein, Berl. Ber. 42, 1979 (1909).

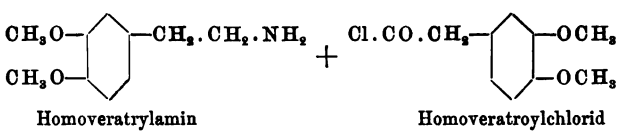
Das Vanillin wurde methyliert und das so erhaltene Methylvanillin mit Natriumacetat und Essigsäureanhydrid zu der Dimethylkaffeesäure kondensiert, welche zu der Dimethylhydrokaffeesäure reduziert werden kann:

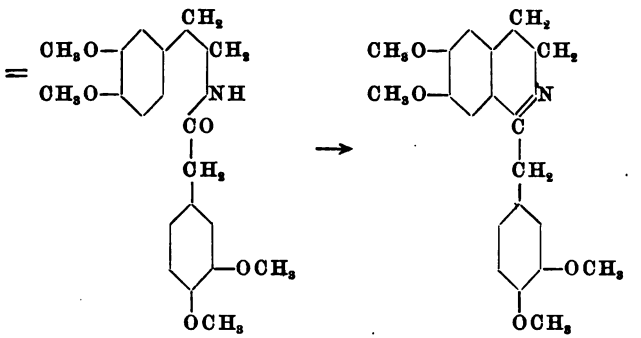


Die letztere Säure läßt sich dann durch Behandeln mit Phosphorpentachlorid in ihr Chlorid und dieses mit Ammoniak in das Amid überführen. Unterwirft man das letztere der Behandlung von Natriumhypochloridlösung, so erhält man das Homoveratrylamin nach folgendem Schema:



Kondensiert man das Homoveratrylamin mit dem Chlorid der aus Eugenol erhältlichen Homoveratrumsäure, so entsteht das Homoveratroylhomoveratrylamin, und dieses spaltet beim Kochen mit Phosphorpentoxyd in Xylollösung Wasser ab und geht in das Dihydropapaverin über:

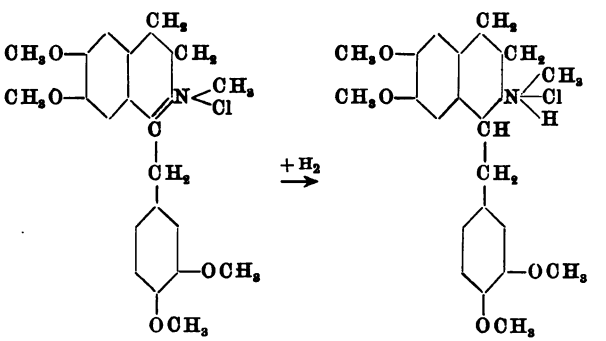




Homoveratroylhomoveratrylamin Dihydropapaverin

Oben wurde schon erwähnt, daß es Pictet und Athanasescu[1]) gelungen ist, das dl-Laudanosin in partieller Synthese aus dem Papaverin durch Reduktion des Papaverinchlormethylats mit Zinn und Salzsäure zu erhalten und dieses über das chinasaure Salz in die d- und l-Modifikation zu zerlegen.

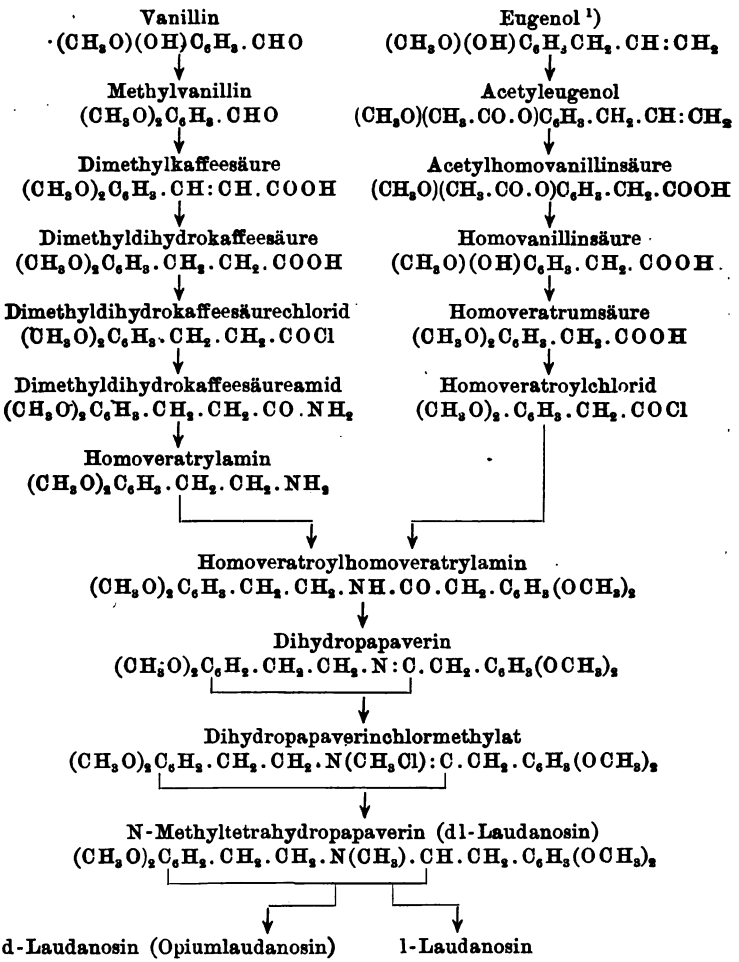
Zur Durchführung der Totalsynthese des Laudanosins war es noch notwendig, das aus Homoveratroylhomoveratrylamin erhaltene Dihydropapaverin in analoger Weise über sein Chlormethylat zu dem Methyltetrahydropapaverin zu reduzieren, was auch von Pictet und Finkelstein durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure erreicht wurde:



Dihydropapaverin-chlormethylat N-Methyltetrahydropapaverin-(dl-Laudanosin) Chlorhydrat

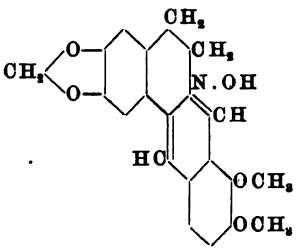
[1]) Pictet und Athanasescu, Berl. Ber. **33**, 2336 (1900).

Berücksichtigt man die oben angeführte Zerlegung des synthetisch erhaltenen dl-Laudanosins in die beiden aktiven Modifikationen über die chinasauren Salze, so ist damit auch die totale Synthese dieses Alkaloids geglückt. Sie läßt sich durch folgendes Schema veranschaulichen:



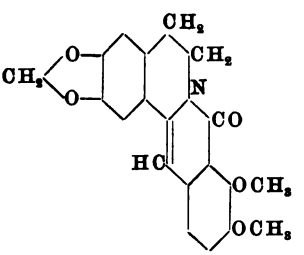
[1]) Tiemann und Matsmoto, Berl. Ber. 11, 143.

Berberin.



Eine Konstitutionsformel für das Berberin wurde zuerst von W. H. Perkin jun.[1]) aufgestellt, später wurde dieselbe von Gadamar[2]) und Faltis[3]) modifiziert und in die oben stehende Formel umgeändert.

Pictet und Gams beschäftigten sich mit der Synthese des Berberins. Sie versuchten zuerst Abkömmlinge des Berberins künstlich aufzubauen und diese dann in Berberin überzuführen. Unter den hierfür in Betracht kommenden Verbindungen schien ihnen als der Synthese am leichtesten zugänglich das Oxyberberin, welches zuerst von Perkin durch Oxydation, später von Gadamar durch Einwirkung von starker Natronlauge aus dem Berberin erhalten worden ist, und dem folgende Konstitution zukommt:

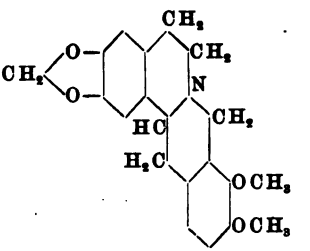


Wie weiter unten ausgeführt wird, ist ihnen auch die Synthese des Oxyberberins geglückt, aber die Umwandlung des letzteren in das Berberin war ihnen nicht gelungen. Sie schlugen daher den Weg über das Tetrahydroberberin ein, welches von

[1]) W. H. Perkin jun., Soc. **57**, 1006 (1890).
[2]) Gadamar, Arch. Pharm. **239**, 648 (1901).
[3]) Faltis, Monatsh. **31**, 557 (1910).

Hlasiwetz und Gilm [1]) durch Reduktion des Berberins mit Zink und Schwefelsäure erhalten wurde und welches durch schwache Oxydationsmittel wieder in das Berberin zurückverwandelt werden kann.

Dem Tetrahydroberberin kommt folgende Konstitutionsformel zu:

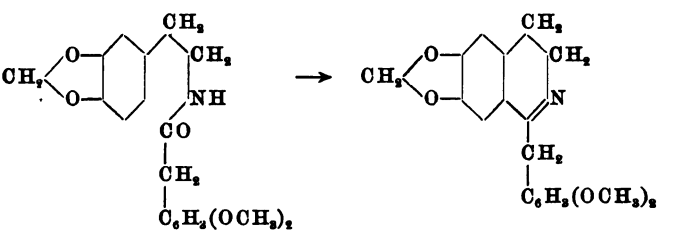


Dieses hydrierte Berberin vermochten nun Pictet und Gams aus dem Homopiperonylamin, $CH_2O_2.C_6H_3.CH_2.CH_2.NH_2$, Homoveratrumsäure, $(CH_3O)_2C_6H_3.CH_2.COOH$ und Methylal aufzubauen. Die Synthese vollzieht sich in vier Reaktionen.

1. Homopiperonylamin wird mit Homoveratroylchlorid zu Homoveratroyl-homopiperonylamin kondensiert:

$$CH_2O_2:C_6H_3.CH_2.CH_2.NH_2 + ClOC.CH_2.C_6H_2(OCH_3)_2$$
$$= CH_2O_2:C_6H_3.CH_2.CH_2.NH.CO.CH_2.C_6H_2(OCH_3)_2 + HCl.$$

2. Das letztere wird in kochender Xylollösung mit Phosphorpentoxyd behandelt, wobei unter Austritt von 1 Mol. Wasser Ringschluß unter Bildung einer dihydrierten Isochinolinbase erfolgt:

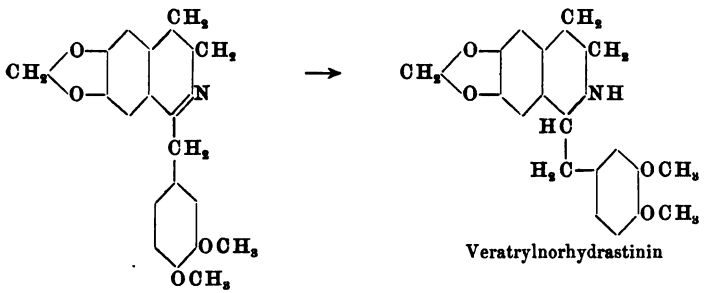


Homoveratroylhomopiperonylamin — Dihydrierte Isochinolinbase

3. Diese letztere läßt sich mit Zinn und Salzsäure zu dem Veratrylnorhydrastinin reduzieren, und dieses liefert

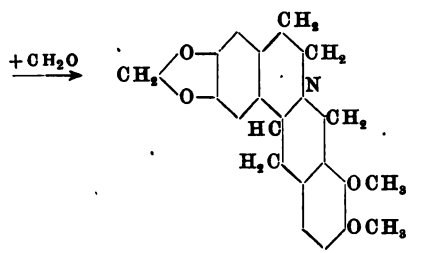
[1]) Hlasiwetz und Gilm, Ann. d. Chem., Suppl. 2, S. 191 (1863).

4. bei der Einwirkung von Methylal auf eine erwärmte salzsaure Lösung das Tetrahydroberberin:



Dihydrierte Isochinolinbase

Veratrylnorhydrastinin



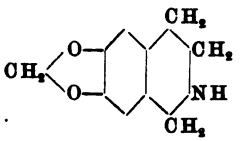
Tetrahydroberberin

Dieses Tetrahydroberberin läßt sich durch Brom in Schwefelkohlenstofflösung oder durch verdünnte Salpetersäure in das Berberin überführen.

Diese Synthese bildet zugleich das erste Beispiel des Überganges eines Alkaloids der Papaveringruppe in ein solches der Berberingruppe, ein Vorgang, welcher sich möglicherweise auch in der Pflanze unter dem Einfluß des Formaldehyds abspielen kann[1]).

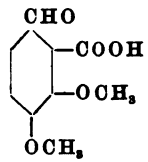
Was die Synthese des Oxyberberins betrifft, so wäre der Aufbau desselben durch Kondensation von Methylendioxytetrahydroisochinolin (Norhydrastinin) mit Opiansäure nach folgender Gleichung denkbar[2]):

[1]) Pictet und Gams, Berl. Ber. **44**, 2482 (1911).
[2]) Dieselben, ebenda, S. 2036.

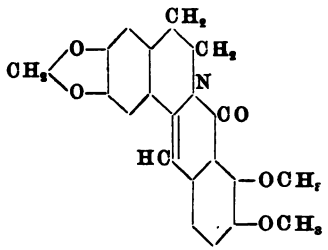


Methylendioxytetrahydro-isochinolin

+

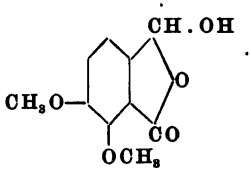


Opiansäure

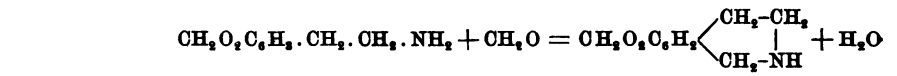


Oxyberberin

Nun haben aber die Arbeiten von Liebermann[1]) gezeigt, daß die Opiansäure bei der Kondensation mit primären und sekundären Aminen nach ihrer Oxyphtalidform



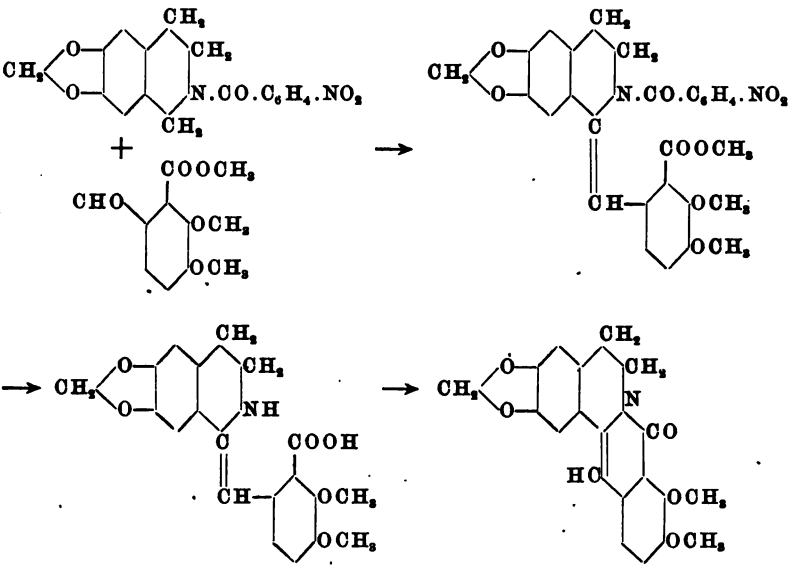
reagiert. Pictet und Gams konnten aber eine Kondensation in der gewünschten Weise erzielen, als sie die beiden störenden Gruppen, die Carboxylgruppe der Opiansäure und die Iminogruppe des Norhydrastinins vorübergehend blockierten. Das zu diesem Zwecke nötige Norhydrastinin stellten sie sich durch Einwirkung von Methylal auf Homopiperonylamin dar:



Diese letztere wurde nach Schotten-Baumann mit o-Nitrobenzoylchlorid in sein N-o-Nitrobenzoylderivat übergeführt und dieses mittels konzentrierter Schwefelsäure mit Opiansäuremethylester kondensiert. Beim Verseifen des Kondensationsproduktes

[1]) Liebermann, Berl. Ber. **29**, 174, 183, 2030 (1896).

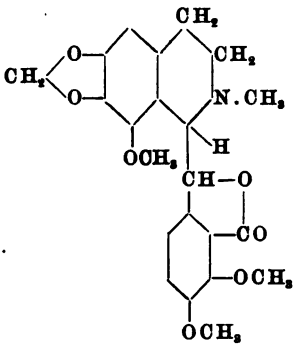
erhielten sie das Oxyberberin. Die Synthese vollzieht sich nach folgendem Schema:



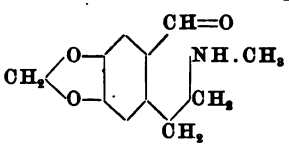
Damit ist zugleich eine Synthese des Isochinolinringes im Berberin erzielt und die Stellung der beiden Methoxylgruppen in dem Alkaloid gemäß der Ansicht von Perkin und Faltis bestätigt. Die Reduktion des Oxyberberins zu Berberin bzw. Hydroberberin ist bis jetzt trotz vieler Versuche nicht gelungen. Die gewöhnlichen Reduktionsmittel, wie Zinkstaub und Eisessig, Zinn und Salzsäure, Natrium in kochender äthyl- oder amylalkoholischer Lösung sind ohne irgend welche Einwirkung. Auch andere Versuche, wie den Carboxylsauerstoff des Oxyberberins zuerst durch Chlor zu ersetzen und das so gewonnene Produkt zu reduzieren, waren resultatlos.

Narkotin.

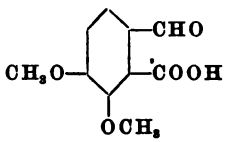
Dem Narkotin kommt folgende Konstitutionsformel auf Grund seiner Spaltungsprodukte bei der Oxydation und bei der Reduktion zu:



Es liefert nämlich beim Behandeln mit Salpetersäure Eisenchlorid oder Bleisuperoxyd, Cotarnin und Opiansäure. Beide Oxydationsprodukte lassen sich durch geeignete Reaktion bis zu einfachen Benzol- bzw. Pyridinderivaten abbauen, so daß die Konstitution des Cotarnins und der Opiansäure eindeutig bestimmt ist:

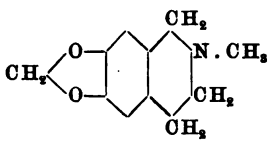


Cotarnin

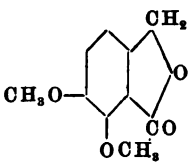


Opiansäure

Entsprechend dieser Reaktion entsteht dann bei der Reduktion von Narkotin mit Zink und Salzsäure oder Natriumamalgam Hydrocotarnin und Mekonin:



Hydrocotarnin



Mekonin

Das Narkotin enthält zwei asymmetrische Kohlenstoffatome und ist daher optisch aktiv.

Von Smith [1]) wurde in den Opiummutterlaugen ein Isomeres des Narkotins gefunden, das optisch inaktiv ist und Gnoscopin genannt wird.

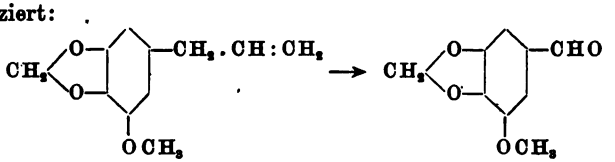
[1]) Smith, Pharm. Journ. Trans. 9, 82 (1878).

Die Untersuchungen von Rabe und McMillan[1]) haben ergeben, daß das Gnoscopin gar nichts anderes ist, als das racemische Narkotin. Man wird daher bei der Synthese des Narkotins immer das Gnoscopin als die dl-Form erhalten. Die Synthese derselben aus den Spaltungsstücken Cotarnin und Mekonin ist von W. H. Perkin und R. Robinson[2]) ausgeführt worden. Man hat nur die beiden Körper in Methylalkohol zu lösen und etwa sechs Stunden zu kochen oder einen Monat bei gewöhnlicher Temperatur stehen zu lassen. Zu einer vollständigen Synthese des Narkotins ist also diejenige des Cotarnins und des Mekonins nötig. Die Synthese des Cotarnins wurde von Salway[3]) ausgeführt.

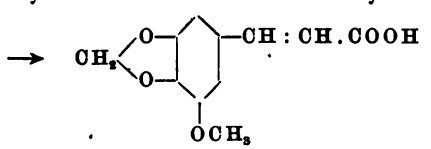
Als Ausgangsmaterial diente das Myristicin:

$$CH_2O_2 : C_6H_2(OCH_3) . CH_2 . CH : CH_2.$$

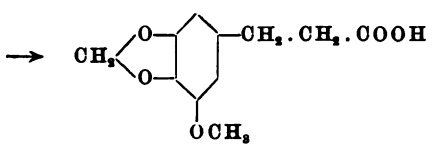
Dieses wurde zu dem Myristicinaldehyd oxydiert, der letztere mit Essigsäure zu der entsprechenden Zimtsäure kondensiert und diese zu der 3-Methoxy-4,5-methylendioxyphenylpropionsäure reduziert:



Myristicin Myristicinaldehyd



3-Methoxy-4,5-methylendioxyzimtsäure



3-Methoxy-4,5-methylendioxyphenylpropionsäure

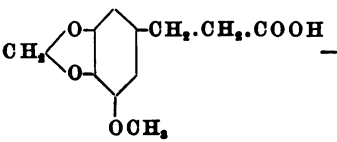
[1]) Rabe und McMillan, Berl. Ber. **43**, 800.

[2]) W. H. Perkin und Robinson, Journ. Chem. Soc. **99**, 775 (1911); Proc. **26**, 46 u. 131 (1910).

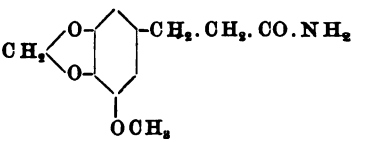
[3]) Salway, Journ. Chem. Soc. **97**, 1208 (1910).

Von dieser letztgenannten Säure wird das Säureamid hergestellt und dieses nach der Reaktion von Hofmann in das 3-Methoxy-4,5-methylendioxyphenyläthylamin übergeführt. Das Phenylacetylderivat dieser Base gibt beim Kochen mit Phosphorsäure unter Ringschluß das 8-Methoxy-6,7-methylendioxy-1-benzyl-3,4-dihydroisochinolin.

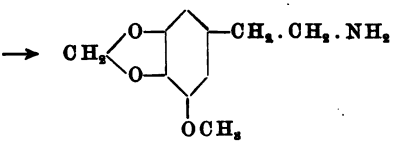
Dieses wird in sein Methylchloridderivat übergeführt und nun mit Zinn und Salzsäure reduziert. Man erhält so das 1-Benzyldihydrocotarnin, welches bei der Oxydation mit Mangansuperoxyd bei Gegenwart von Schwefelsäure in eine Verbindung übergeht, welche sich in allen ihren Eigenschaften als identisch mit Cotarnin erwiesen hat:



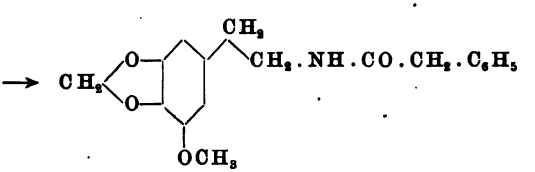
3-Methoxy-4,5-methylendioxyphenylpropionsäure



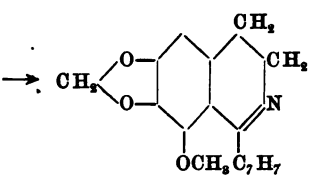
3-Methoxy-4,5-methylendioxyphenylpropionsäureamid



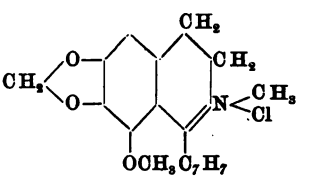
3-Methoxy-4,5-Methylendioxyphenyläthylamin



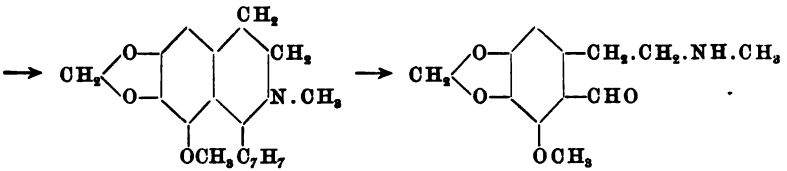
Phenylacetylderivat



8-Methoxy-6,7-methylendioxy-1-benzyl-3,4-dihydroisochinolin

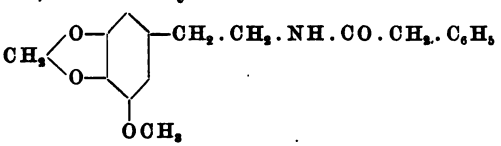


Methylchloridderivat

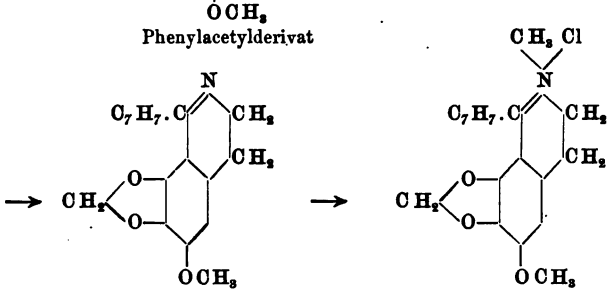


1-Benzyldihydrocotarnin Cotarnin

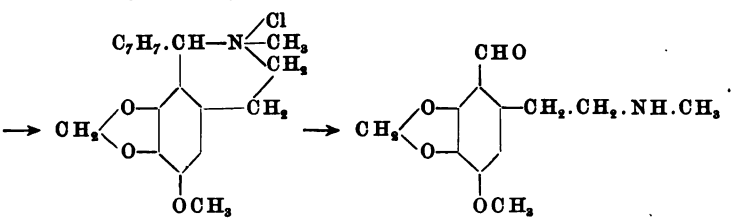
Der Ringschluß des Phenylacetylderivates zu dem Isochinolinderivat ist aber auch noch anders möglich, man erhält dann kein 8-Methoxy-6, 7-methylendioxy-1-benzyl-3, 4-dihydroisochinolin, sondern das 6-Methoxy-7, 8-methylendioxy-1-benzyl-3, 4-dihydroisochinolin. Tatsächlich verläuft auch die Reaktion nach beiden Möglichkeiten, so daß man ein Gemenge beider Isochinolinderivate erhält. Wird nun die letztere Verbindung in analoger Weise methyliert, reduziert und zuletzt oxydiert, so erhält man ein isomeres Cotarnin, das Salway Neocotarnin nennt.



Phenylacetylderivat

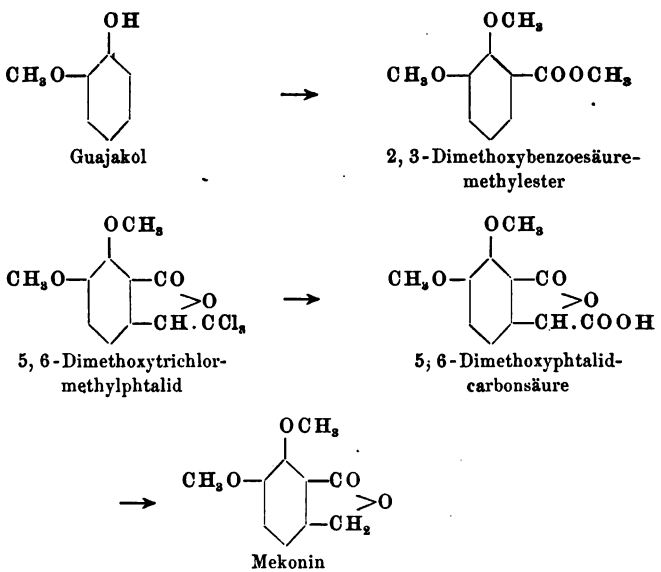


6-Methoxy-7, 8-methylendioxy-1-benzyl-3, 4-dihydroisochinolin Methylchloridderivat



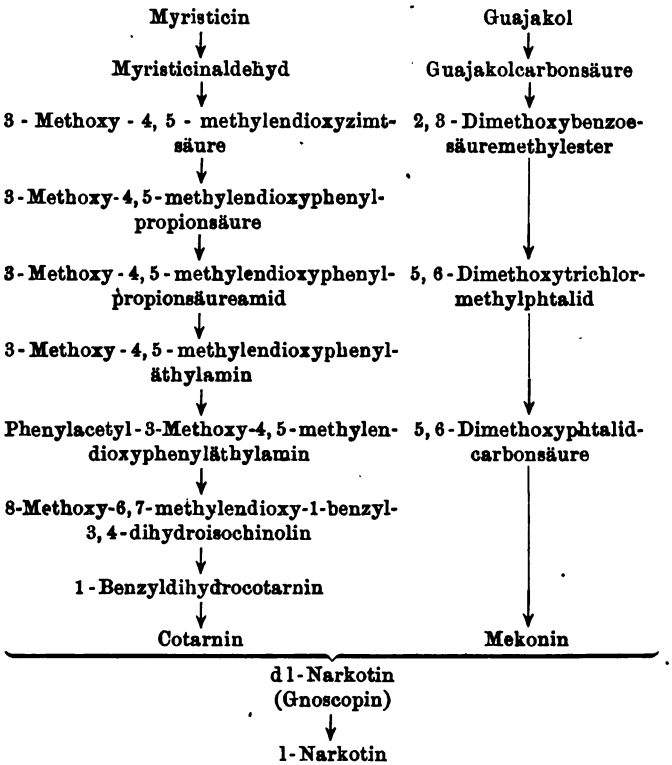
1-Benzyldihydroneocotarnin Neocotarnin

Damit war der synthetische Aufbau des einen Teiles des Narkotins ausgeführt, derjenige des Mekonins war schon früher bekannt. Er wurde von Fritsch[1]) ausgeführt. Als Ausgangsmaterial diente die aus dem Guajakol erhältliche Guajakolcarbonsäure, welche durch Verestern und Methylieren in den 2, 3-Dimethoxybenzoesäuremethylester übergeführt werden kann. Wird dieser mit Chloralhydrat und konzentrierter Schwefelsäure behandelt, so erhält man das 5, 6-Dimethoxytrichlormethylphtalid, aus dem beim Verseifen die 5, 6-Dimethoxyphtalidcarbonsäure bei Einhaltung gewisser Bedingungen erhalten werden kann. Wenn man nun die letztere in kleinen Portionen erhitzt, so sublimiert unter gleichzeitiger Verkohlung ein Teil in Form von farblosen öligen Tropfen, welche bald kristallinisch erstarren und nach dem Umkristallisieren aus Wasser sich als identisch erwiesen haben mit dem aus dem Opium hergestellten Mekonin.



Die Synthese des Narkotins verläuft also nach folgendem Schema:

[1]) Fritsch, Ann. d. Chem. **301**, 352.



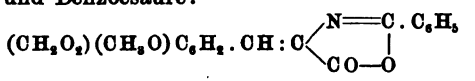
Eine weitere Synthese des Cotarnins ist auch nach dem von Decker[1]) aufgefundenen Wege möglich. Das Ausgangsmaterial bildet hier ebenfalls das Myristicin bzw. der Myristicinaldehyd, dieser läßt sich mit Hippursäure bei Gegenwart von wasserfreiem Natriumacetat und Essigsäureanhydrid zu dem Anhydrid der Myristicylidenhippursäure kondensieren:

$$(CH_3O)(CH_2O_2)C_6H_2.CHO + CH_2\begin{cases}NH.CO.C_6H_5\\COOH\end{cases}$$

$$\longrightarrow (CH_3O)(CH_2O_2)C_6H_2.CH:C\begin{cases}N=C.C_6H_5\\CO-O\end{cases}$$

[1]) Decker, Verh. d. Ges. Deutscher Naturforscher und Ärzte. Karlsruhe 1911, S. 186.

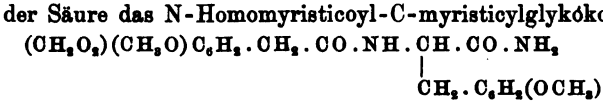
Beim Kochen mit 10proz. Natronlauge entsteht aus diesem Anhydrid die Methoxymethylendioxyphenylbrenztraubensäure neben Ammoniak und Benzoesäure:



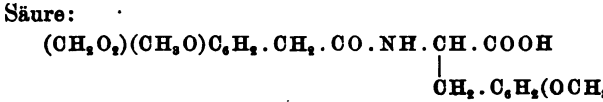
$\longrightarrow$ $(CH_2O_2)(CH_3O)C_6H_2 . CH_2 . CO . COOH + C_6H_5 . COOH + NH_3$

Methylendioxymethoxyphenylbrenztraubensäure

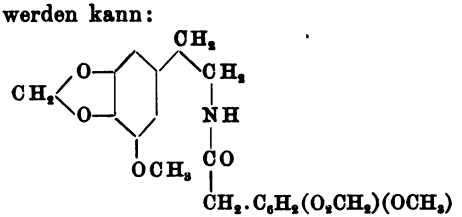
Erhitzt man nun diese Brenztraubensäure mit 25proz. wässeriger Ammoniaklösung im Einschlußrohr, so entsteht aus 2 Mol. der Säure das N-Homomyristicoyl-C-myristicylglykokollamid:



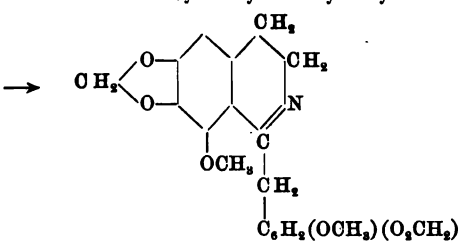
Durch Verseifen mit 15proz. Natronlauge entsteht die freie Säure:



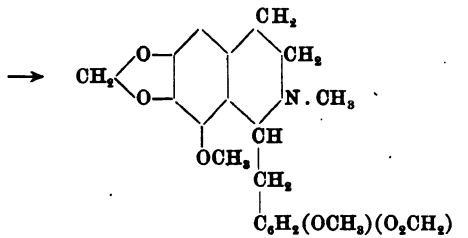
Nach Abspaltung der COOH-Gruppe läßt sich das dadurch entstandene Homomyristicoylhomomyristicylamin nach Kropp zu dem entsprechenden Dihydroisochinolinderivat kondensieren, welches dann seinerseits, nachdem es am Stickstoff methyliert worden ist, unter Abspaltung von Myristicinaldehyd in Cotarnin übergeführt werden kann:



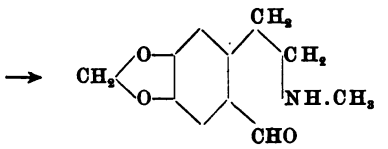
Homomyristicoylhomomyristicylamin



Dihydroisochinolinderivat



Methylverbindung



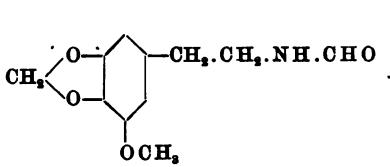
Cotarnin

+

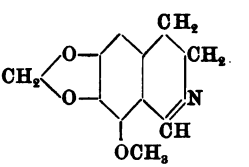
$C_6H_2(OCH_3)(O_2CH_2).CHO$

Myristicinaldehyd

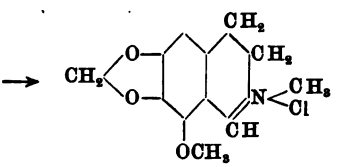
Eine andere Art der Synthese des Cotarnins geht ebenfalls von dem Myristicin aus, dasselbe wird in Homomyristicinsäure übergeführt, und aus diesem kann man das Homomyristicylamin erhalten. Durch Ersatz eines Wasserstoffatoms der NH_2-Gruppe, durch den Formylrest, erhält man das Formylhomomyristicylamin, welches durch wasserentziehende Mittel sich zu dem Methoxymethylendioxydihydroisochinolin kondensieren läßt. Das Chlormethylat dieser Base ist dann das salzsaure Cotarnin:



Formylhomomyristicylamin

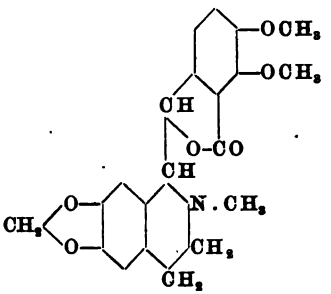


Dihydroisochinolinderivat

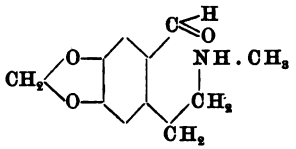


Salzsaures Cotarnin

Hydrastin.



Das Hydrastin ist dem Narkotin sehr nahe verwandt, es besitzt nur eine Methoxygruppe weniger als dieses. Die Oxydation des Hydrastins liefert Opiansäure einerseits und Hydrastinin andererseits; für welches folgende Formel durch eine Reihe von Reaktionen festgestellt worden ist:



Die Synthese des Hydrastinins ist zuerst von Fritsch[1]) ausgeführt worden. Aromatische Aldehyde lassen sich mit Acetalamin leicht kondensieren; so erhält man aus diesem und dem Piperonal das Piperonalacetalamin:

$$CH_2\langle{}^{O}_{O}\rangle C_6H_3 . CHO + NH_2 . CH_2 . CH(OC_2H_5)_2$$

Piperonal Acetalamin

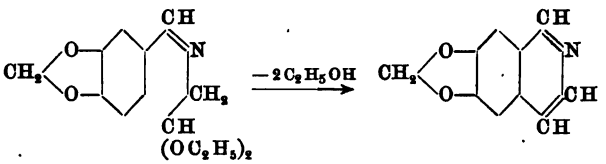
$$\longrightarrow CH_2O_2C_6H_3 . CH:N . CH_2 . CH(OC_2H_5)_2$$

Piperonalacetalamin

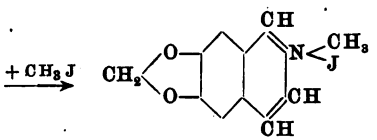
Dieses letztere kann unter dem kondensierenden Einflusse einer 72proz. Schwefelsäure und unter Abspaltung von Alkohol in Methylendioxyisochinolin übergeführt werden. Bei der Einwirkung von Jodmethyl erhält man ein Jodmethylat, welches bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure in das Hydrohydrastinin

[1]) Fritsch, Ann. d. Chem. 286, 18.

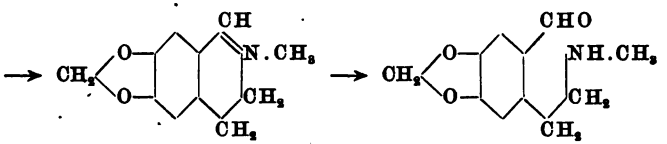
übergeht; dieselbe Verbindung kann auch aus dem Hydrastinin selber durch Reduktion erhalten werden. Nach den Arbeiten von Freund[1]) liefert das Hydrohydrastinin bei der Oxydation mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure Hydrastinin, so daß die Synthese des Hydrastinins aus dem Piperonalacetalamin durchführbar ist, sie verläuft nach folgendem Schema:



Piperonalacetalamin — Methylendioxyisochinolin

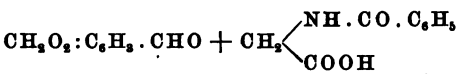


Methylendioxyisochinolinjodmethylat

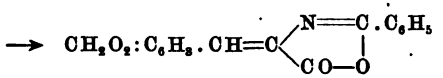


Hydrohydrastinin — Hydrastinin

Eine weitere Synthese von Hydrastinin stammt von Decker[2]). Piperonal läßt sich mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat zu dem Anhydrid der Piperonalhippursäure kondensieren:



Piperonal — Hippursäure

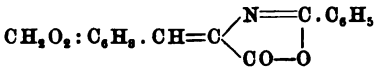


Anhydrid der Piperonalhippursäure

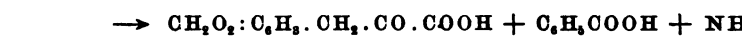
[1]) Freund, Ann. d. Chem. 271, 313.

[2]) Decker, Verh. d. Ges. Deutscher Naturforscher und Ärzte. Karlsruhe 1911. S. 186.

Dieses Anhydrid kann durch Kochen mit 18proz. Natronlauge und Ansäuern in die Methylendioxyphenylbrenztraubensäure übergeführt werden:

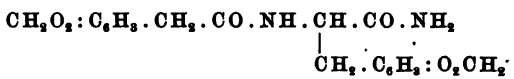


Anhydrid der Piperonalhippursäure



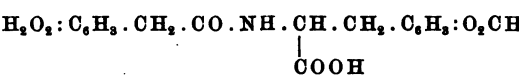
Methylendioxyphenylbrenztraubensäure

Erhitzt man die letztere mit 25proz. wässeriger Ammoniaklösung im Einschlußrohr, so erhält man das N-Homopiperonoyl-C-piperonylglykokollamid:

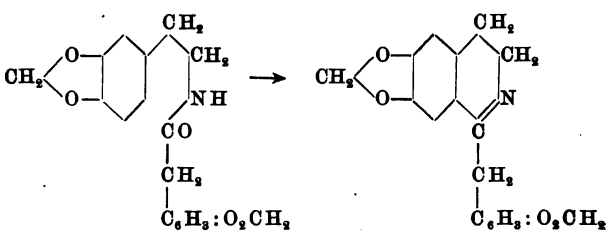


N-Homopiperonoyl-C-piperonylglykokollamid

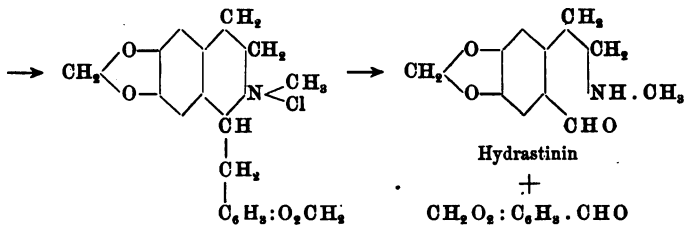
Durch Behandeln mit 15proz. Natronlauge läßt sich aus diesem Amid die freie Säure herstellen, das Homopiperonoylpiperonylalanin:



Spaltet man die Carboxylgruppe ab, so gelangt man zu dem Homopiperonoylhomopiperonylamin, welches nach der von Kropp gefundenen Methode in ein substituiertes Dihydroisochinolin übergeht. Durch Methylieren am Stickstoff gelangt man zu einem Tetrahydroisochinolinderivat, welches unter Abspaltung von Piperonal Hydrastinin liefert. Das abgespaltete Piperonal kann für eine neue Portion benutzt werden.



Homopiperonoylhomopiperonylamin Dihydroisochinolinderivat



Tetrahydroisochinolinderivat

Hydrastinin + $CH_2O_2:C_6H_3.CHO$ Piperonal

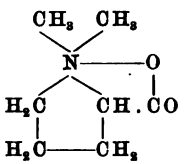
Das nach dieser Reaktion synthetisch hergestellte Hydrastinin wird von den Farbenfabriken vorm. Friedrich Baeyer u. Co. in den Handel gebracht. Das Homopiperonoyl-homopiperonylamin läßt sich auch durch Kondensation von Homopiperonylamin und Homopiperonylsäure gewinnen:

$$CH_2O_2:C_6H_3.CH_2.COOH + CH_2O_2:C_6H_3.CH_2.CH_2.NH_2 \longrightarrow CH_2O_2:C_6H_3.CH_2.CO.NH.CH_2.CH_2.C_6H_3:O_2CH_2$$

In entsprechender Reaktion lassen sich das Benzoyl, Phenylacetyl, Acetyl, Formyl- und Oxalylderivat darstellen und können ebenfalls für die Synthese des Hydrastinins Verwendung finden. Das Formylderivat sollte dann direkt das Norhydrastinin geben, welches durch Methylieren in das Hydrastinin übergeht, doch treten hierbei Nebenreaktionen auf, so daß die Reaktion nur zum Teil im gewünschten Sinne verläuft.

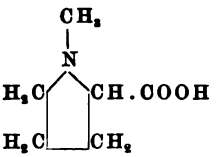
Anhang.

Stachydrin.

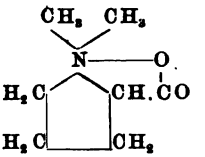


Das Stachydrin findet sich in den Knollen von Stachys bulbifera und in den Blättern von Citrus vulgaris [1]). Die Untersuchungen über seine Konstitution haben ergeben, daß es eine betainartige Verbindung ist, welcher eine zyklische Aminosäure, nämlich die α-Pyrrolidincarbonsäure, die Hygrinsäure, zugrunde liegt:

[1]) Eugeland, Arch. f. Pharm. **247**, 463.



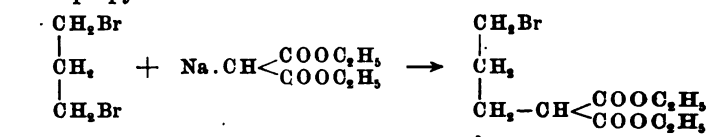
Hygrinsäure



Stachydrin

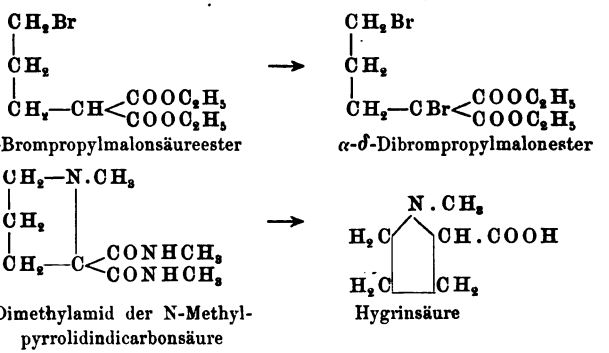
Da nun die Hygrinsäure von Willstätter synthetisch hergestellt worden ist, so bestand für die Synthese des Stachydrins keine besondere Schwierigkeit.

Zur Synthese der Hygrinsäure ging Willstätter[1]) von dem Malonsäureester einerseits und dem Trimethylenbromid andererseits aus und stellte daraus mit Hilfe von Natriumäthylat den δ-Brompropylmalonester her:



Trimethylenbromid Natriummalonester δ-Brompropylmalonester.

Der letztere läßt sich durch Einwirkung von Brom in Chloroformlösung bromieren und liefert dann den α-δ-Dibrompropylmalonester, welcher mit Methylamin unter Bildung des Pyrrolidinringes und gleichzeitiger Umwandlung der $COOC_2H_5$-Gruppe in die $CONHCH_3$-Gruppe reagiert. Dieses Dimethylamid liefert mit konzentrierter Salzsäure im Einschlußrohre auf 150° erhitzt neben salzsaurem Methylamin das Chlorhydrat der Hygrinsäure:



δ-Brompropylmalonsäureester α-δ-Dibrompropylmalonester

Dimethylamid der N-Methylpyrrolidindicarbonsäure Hygrinsäure

[1]) Willstätter, Ann. d. Chem. **326**, 91.

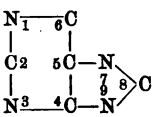
Die von Willstätter in vorstehender Reaktion erhaltene synthetische Hygrinsäure stimmt in sämtlichen Merkmalen und in den Eigenschaften ihrer Salze lückenlos mit der Verbindung überein, welche Liebermann durch Abbau von Hygrin und Cuskhygrin gewonnen hat[1]). Damit ist natürlich auch der Weg zur Synthese gegeben[2]). Schon Willstätter und Ettlinger hatten bei der Synthese der Hygrinsäure durch Überführung des Hygrinsäureäthylesters in das Jodmethylat eine Verbindung in Händen, welche beim Behandeln mit Silberoxyd zweifellos Stachydrin gegeben hätte. Das auf diese Weise von Schulze und Trier erhaltene Produkt war eine neutral reagierende, in Wasser und Alkohol leicht lösliche Verbindung, deren salzsaures Salz mit überschüssiger Goldchloridlösung ein Chloroaurat liefert, das völlig identisch ist mit dem aus dem Stachydrin erhältlichen.

IV. Alkaloide der Puringruppe.

Pflanzenalkaloide, welche zur Puringruppe gehören, sind das Coffein, das Theobromin und das Theophyllin.

Das Purin ist ein besonderes heterozyklisches Ringsystem, bestehend aus fünf Kohlenstoffatomen und vier Stickstoffatomen, es kommen folgende zwei tautomere Formeln für das Purin in Betracht:

Für die Bezeichnung der Derivate des Purins wird das Kohlenstoff-Stickstoffskelett in nachstehender Weise numeriert.



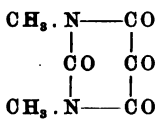
Außer den oben angeführten Pflanzenalkaloiden gehören auch noch wichtige tierische Stoffe zu den Derivaten des Purins, vor

[1]) Liebermann, Berl. Ber. **24**, 411.
[2]) Schulze und Trier, ebenda **42**, 4657.

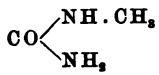
allem sei hier die Harnsäure erwähnt, welche eine Sauerstoffverbindung des Purins ist und aus welcher sich auch das Purin herstellen ließ.

1. Coffein.

Die Aufklärung der Konstitution des Coffeins und zugleich auch seine erste Synthese haben wir den Arbeiten E. Fischers zu verdanken. Als sich dieser Chemiker mit der Untersuchung des Coffeins befaßte, lagen über dasselbe noch recht wenige und sehr dürftige Beobachtungen vor. Von Rockleder[1]) wurde die Einwirkung von feuchtem Chlor auf Coffein ausgeführt, und an diese Untersuchuug knüpfte E. Fischer seine Arbeiten an [2]) [3]) [4]). Er fand, daß bei dieser Reaktion das Coffeinmolekül gespalten wird, und konnte zwei Spaltungsprodukte hierbei erhalten, das Dimethylalloxan und den Monomethylharnstoff.



Dimethylalloxan



Monomethylharnstoff

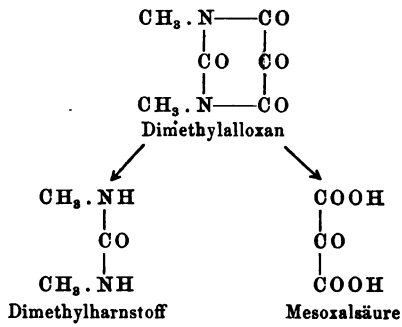
Die empirische Zusammensetzung des Coffeins entspricht der Formel $C_8H_{10}N_4O_2$, und wenn man berücksichtigt, daß bei der erwähnten Spaltung des Alkaloids Produkte erhalten worden sind, welche im ganzen drei Methylgruppen enthalten, so ergibt diese Reaktion schon die bemerkenswerte Tatsache, daß in dem Coffein von den zehn Wasserstoffatomen neun in Form von Methylgruppen vorhanden sind, wogegen das zehnte diesem gegenüber eine Sonderstellung einnehmen muß. Dieses Wasserstoffatom zeichnet sich auch sonst noch durch besondere Reaktionsfähigkeit aus, es kann durch Chlor oder Brom ersetzt werden, und die auf diese Weise erhaltenen Halogenprodukte tauschen ihr Halogen bei der Einwirkung von Alkalien gegen die Hydroxylgruppe aus, es entsteht auf diese Weise das Hydroxycoffein. Das letztere addiert mit großer Leichtigkeit Brom und tauscht dasselbe bei der Behandlung

---

[1]) Rockleder, Ann. d. Chem. **71**, 2.
[2]) E. Fischer, Berl. Ber. **14**, 637 (1881).
[3]) Derselbe, ebenda S. 1905 (1881).
[4]) Derselbe, Ann. d. Chem. **215**, 253.

mit Alkohol gegen zwei Äthoxygruppen aus. Dieses Verhalten deutet auf das Vorhandensein einer Kohlenstoffdoppelbindung hin.

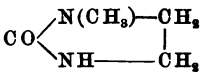
Die oben benutzte Konstitution des Dimethylalloxans ist durch die Produkte der weiteren Spaltung dieser Verbindung gegeben. Kocht man dasselbe mit Alkalien, so entstehen als Spaltungsprodukte einerseits Mesoxalsäure und andererseits Dimethylharnstoff, welche beide mit der oben benutzten Konstitutionsformel sehr gut im Einklange stehen.



Dimethylalloxan

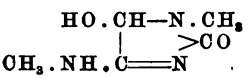
Dimethylharnstoff Mesoxalsäure

Die Coffursäure, welche aus dem Coffein durch Zufuhr von Sauerstoff und successive Abspaltung von Methylamin und Kohlensäure entsteht, ist eine Verbindung der Mesoxalsäure mit Methylamin und Monomethylharnstoff. Die daraus entstehende, um ein Atom Sauerstoff ärmere Hydrocoffursäure ist das entsprechende Derivat der Tartronsäure. Unter gewissen Bedingungen zerfällt dieselbe glatt in Methylamin, Kohlensäure und Methylhydantoin:



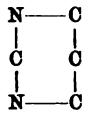
Methylhydantoin

Das Caffolin, welches aus dem Coffein durch Abspaltung von Methylamin und zwei Molekülen Kohlensäure gebildet wird, ist eine Verbindung der Glyoxylsäure mit Methylamin und Monomethylharnstoff und hat die Konstitution

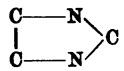


Caffolin

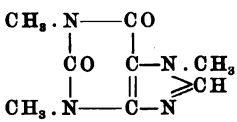
Kombiniert man diese Resultate, so sind aus ihnen in dem Coffein folgende zwei Atomgruppierungen zu erkennen. Die Bildung des Alloxans ist aus dem Atomskelett



erklärlich und die Bildung des Methylhydantoins bzw. des Caffolins spricht für folgendes Atomskelett



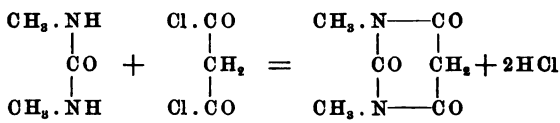
Berücksichtigt man ferner, daß drei Methylgruppen in dem Coffein enthalten sind und daß die Anwesenheit einer Kohlenstoffdoppelbindung wahrscheinlich ist, so ergibt sich für dieses Alkaloid folgende von E. Fischer aufgestellte Formel



Dasselbe ist, wenn man den Purinring zugrunde legt, ein 1, 3, 7-Trimethyl-2, 6-Dioxypurin.

Synthesen des Coffeins.

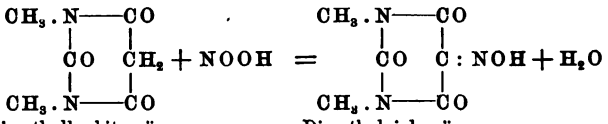
1. Dreizehn Jahre, nachdem E. Fischer die Konstitution des Coffeins aufgeklärt hatte, ist ihm auch die Synthese dieses Alkaloids gelungen [1]). Als Ausgangsmaterial für dieselbe diente einerseits das Malonsäurechlorid und andererseits der Dimethylharnstoff. Schon Mulder [2]) hat durch Einwirkung beider Verbindungen aufeinander den Dimethylmalonylharnstoff oder die Dimethylbarbitursäure erhalten:



Dimethylharnstoff — Malonylchlorid — Dimethylmalonylharnstoff (Dimethylbarbitursäure)

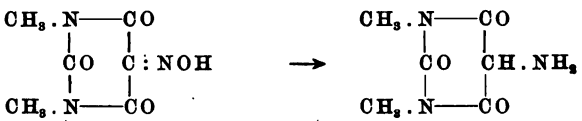
[1]) E. Fischer, Berl. Ber. 28, 3135 (1895).
[2]) Mulder, ebenda 12, 466 (1879).

Salpetrige Säure wirkt auf die CH_2-Gruppe der Dimethylbarbitursäure ein und führt sie in die Dimethylviolursäure über:



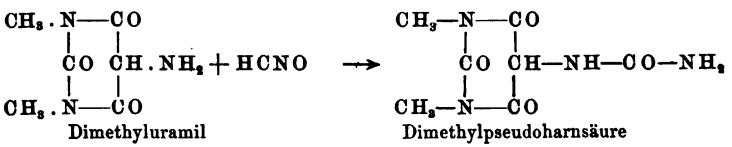
Dimethylbarbitursäure — Dimethylviolursäure

Diese Dimethylviolursäure läßt sich durch Reduktion mit Jodwasserstoff in das Dimethyluramil überführen:

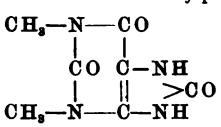


Dimethylviolursäure — Dimethyluramil

Läßt man nun auf dieses Dimethyluramil Cyansäure einwirken, so erhält man eine Verbindung, welche man als Dimethylpseudoharnsäure bezeichnet und welche durch schmelzende Oxalsäure zu der Dimethylharnsäure kondensiert werden kann:

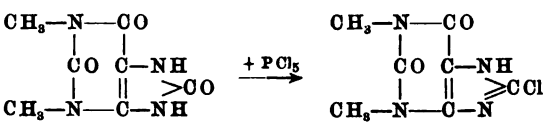


Dimethyluramil — Dimethylpseudoharnsäure

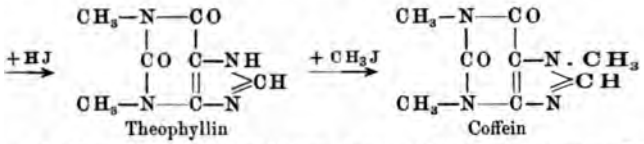


Dimethylharnsäure

Diese letztere liefert bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid ein Chlorid, welches durch Reduktion mit Jodwasserstoff Theophyllin bildet. Von letzterem kann man ein Silbersalz herstellen und dieses läßt sich bei der Einwirkung von Jodmethyl methylieren und geht damit in das Coffein über:



Dimethylharnsäure — Chlortheophyllin

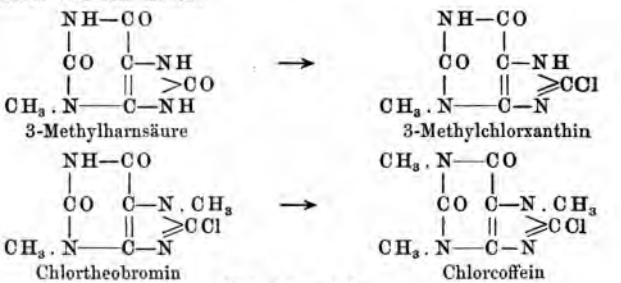


Theophyllin — Coffein

2. Verschiedene Synthesen des Coffeins gehen von Xanthinderivaten aus. Das 3-Methylxanthin [1]) läßt sich bei Verwendung von $2^1/_4$ Mol Kalilauge und der entsprechenden Menge Jodmethyl durch 3 stündiges Schütteln bei 80° direkt zu Coffein methylieren:

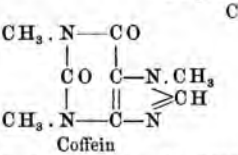
3-Methylxanthin — Coffein

Dazu kommt auch noch die Methylierung anderer Monomethyl- und Dimethylderivate des Xanthins, welche zur Bildung von Coffein führen [2]). Das 3-Methylchlorxanthin, aus 3-Methylharnsäure durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid im geschlossenen Gefäß bei 130 bis 140° erhältlich, kann durch dreistündiges Erhitzen mit Normalalkalilauge und Jodmethyl auf 90° in das Chlorthebromin übergeführt werden [3]). Wird das letztere einer weiteren Methylierung in wässeriger Lösung unterworfen, so erhält man das Chlorcoffein, welches nach S. 104 in Coffein umgewandelt werden kann.



3-Methylharnsäure — 3-Methylchlorxanthin

Chlortheobromin — Chlorcoffein

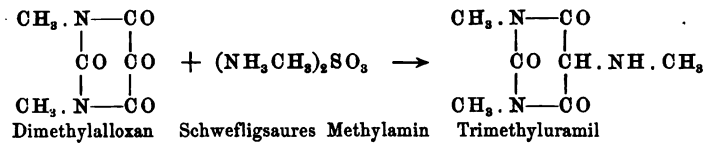


Coffein

[1]) E. Fischer und F. Ach, Berl. Ber. **31**, 1981. — [2]) E. Fischer, ebenda **32**, 472. — [3]) Derselbe und F. Ach, ebenda **31**, 1980.

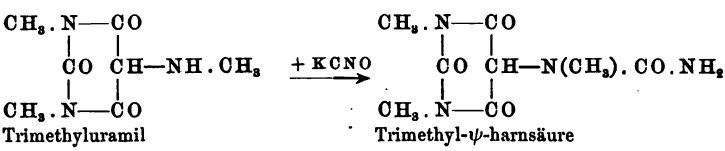
3. Eine zweite Synthese des Coffeins, welche ebenfalls von E. Fischer ausgeführt wurde, geht von dem Dimethylalloxan aus.

Die letztere Verbindung liefert mit neutralem schwefligsaurem Methylamin ein Additionsprodukt, welches den Verbindungen der Ketone mit Natriumbisulfit entspricht. Beim Erwärmen auf 60 bis 70° oder beim Behandeln mit Salzsäure geht dasselbe in das Trimethyluramil über.



Dimethylalloxan Schwefligsaures Methylamin Trimethyluramil

Das Trimethyluramil geht beim Erwärmen mit einer wässerigen Lösung von Kaliumcyanat sehr leicht in die 1, 3, 7-Trimethyl-ψ-harnsäure über:



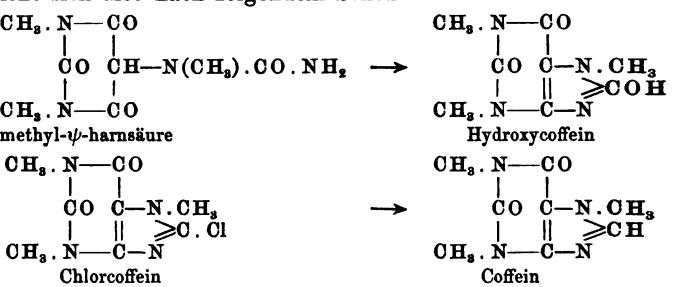
Trimethyluramil Trimethyl-ψ-harnsäure

Die Umwandlung der Trimethyl-ψ-harnsäure in das Hydroxycoffein läßt sich außerordentlich leicht erreichen. Man braucht nur die kristallwasserhaltige Säure mit der zehnfachen Menge 1 proz. Salzsäure auf dem Wasserbade zu erwärmen. Es tritt sehr bald völlige Lösung ein und nach 25 Minuten erfolgt schon die Kristallisation des Hydroxycoffeins. Für die Gewinnung dieser Verbindung ist die Isolierung der Trimethyl-ψ-harnsäure nicht einmal nötig, man kann vielmehr die Lösung direkt verwenden, welche man beim Erwärmen von Trimethyluramil und Kaliumcyanat erhält; dieselbe wird mit so viel Salzsäure versetzt, daß sie 5 Proz. Säure enthält, und dann eine halbe Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Erwärmt man zwei Teile des Hydroxycoffeins mit vier Teilen Phosphoroxychlorid und drei Teilen Phosphorpentachlorid zum Kochen, so geht die Substanz unter lebhafter Salzsäureentwickelung bis auf eine geringe Menge eines gelben Produktes in Lösung [1]). Beim Verdampfen des Filtrats hinterbleibt ein kristallinischer Rückstand, welcher Chlorcoffein ist und durch

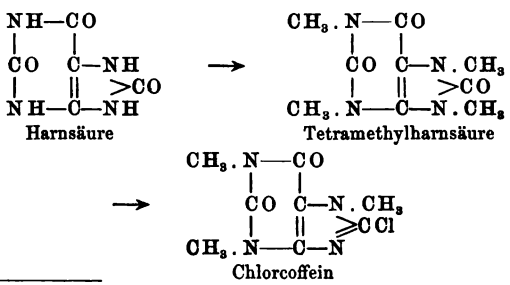
[1]) E. Fischer, Ann. d. Chem. **215**, 253.

Umkristallisieren aus Wasser gereinigt wird. Löst man das Chlorcoffein in 20 proz. heißer Salzsäure und trägt unter Umschütteln in kleinen Portionen Zinkstaub ein, bis eine Probe auf Zusatz von Wasser keine Fällung mehr gibt, so ist das Chlorcoffein zu Coffein reduziert. Zur Isolierung wird die eingedampfte Lösung nach dem Verdünnen mit Wasser zwecks Entfernen des Zinks mit Ammoniak und Schwefelammonium behandelt. Aus dem Filtrat des Zinksulfids scheidet es sich beim Konzentrieren der Lösung kristallinisch aus.

Die Überführung der Trimethyl-ψ-harnsäure in das Coffein vollzieht sich also nach folgendem Schema:

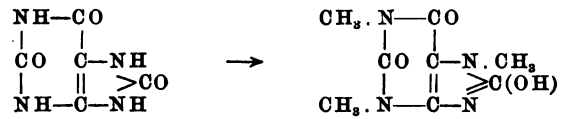


Das Chlorcoffein hat auch bei anderen Synthesen von Coffein als Zwischenprodukt gedient. Die Harnsäure läßt sich durch Methylieren auf nassem Wege leicht in die Tetramethylharnsäure überführen [1] [2]. Durch längeres Erhitzen der letzteren mit der fünffachen Menge frisch destillierten Phosphoroxychlorids im geschlossenen Gefäß auf 160° im Ölbade geht dieselbe unter Abspaltung einer Methylgruppe in das Chlorcoffein über, welches dann in oben beschriebener Reaktion das Coffein liefert:



[1]) E. Fischer, Berl. Ber. **17**, 1784 (1884).
[2]) Derselbe, ebenda **30**, 3009 (1898).

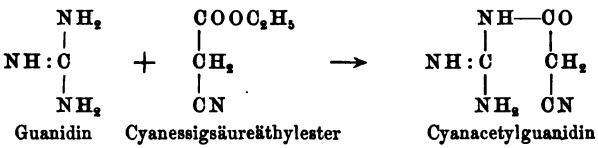
Methyliert man die Harnsäure in wässerig-alkalischer Lösung bei niederer Temperatur, so erhält man nicht die Tetramethylharnsäure, sondern die Trimethylharnsäure, das Hydroxycoffein, welches wiederum über das Chlorcoffein in das Coffein übergeführt werden kann:



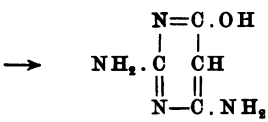
Harnsäure — Hydroxycoffein

Zu diesen Synthesen kommt dann noch die Bildung des Coffeins durch Methylieren des Xanthins und seiner Monomethyl- und Dimethylderivate, welche selbst wieder synthetisch gewonnen werden [1]). (Siehe Schema a. f. S.)

4. Einen ganz anderen Weg zur Synthese des Coffeins schlug W. Traube [2]) [3]) ein. Er ging von der Cyanessigsäure bzw. ihrem Äthylester aus und kondensierte denselben mit Guanidin. Das hierbei entstandene Cyanacetylguanidin lagert sich bei Gegenwart von Alkalien leicht in das 2,4-Diamino-6-oxypyrimidin um:



Guanidin — Cyanessigsäureäthylester — Cyanacetylguanidin

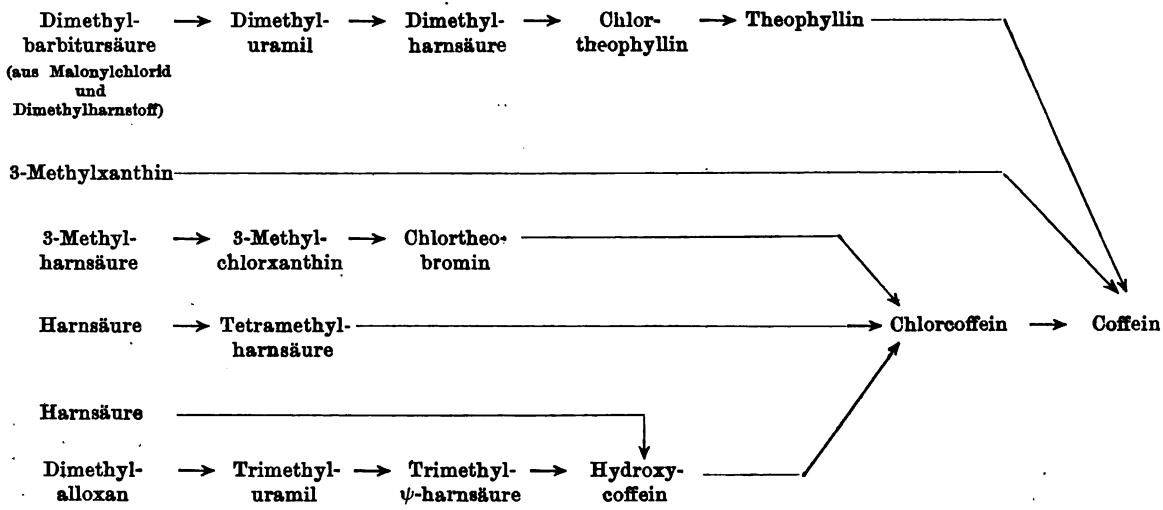


2,4-Diamino-6-oxypyrimidin

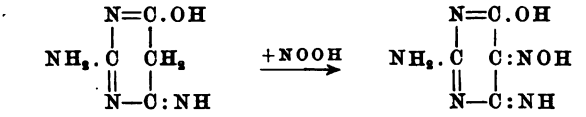
Das 2,4-Diamino-6-oxypyrimidin reagiert mit salpetriger Säure unter Bildung einer Isonitrosoverbindung, und diese letztere kann durch Schwefelammonium zu dem 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin reduziert werden:

---

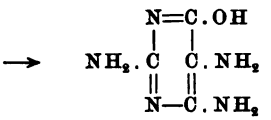
[1]) E. Fischer, Berl. Ber. **31**, 472.
[2]) Traube, ebenda, S. 1373 u. 3035 (1900).
[3]) Derselbe, Ann. d. Chem. **331**, 64.



Schema über die Coffeinsynthesen von E. Fischer.



2,4-Diamino-6-oxypyrimidin — Isonitrosoverbindung

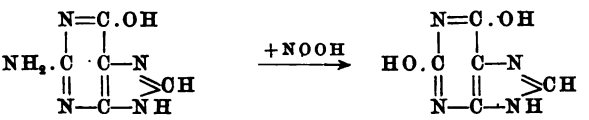


2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin

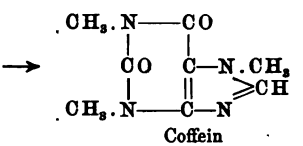
Diese letztere Verbindung ist ein α-Diamin, da sie zwei Aminogruppen an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen gebunden enthält, und reagiert daher beim Kochen mit Ameisensäure unter Wasserabspaltung und Ringschluß. Das Reaktionsprodukt ist ein Purinderivat, und zwar das 2-Amino-6-oxypurin, das Guanin:

2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin — Guanin

Das Guanin ist nun einer erneuten Einwirkung von salpetriger Säure zugänglich, die Aminogruppe wird dadurch in eine Hydroxylgruppe übergeführt und man erhält das 2,6-Dioxypurin, das Xanthin, aus welchem durch Methylieren das Coffein erhalten werden kann:



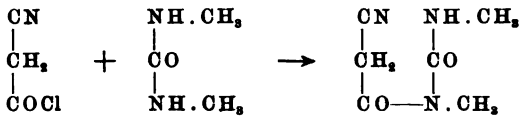
Guanin — Xanthin



Coffein

5. Bei einer weiteren Coffeinsynthese dient als Ausgangsmaterial das Cyanacetylchlorid und der symmetrische Dimethyl-

harnstoff, welche unter Bildung von Cyanacetyldimethylharnstoff miteinander reagieren [1]):

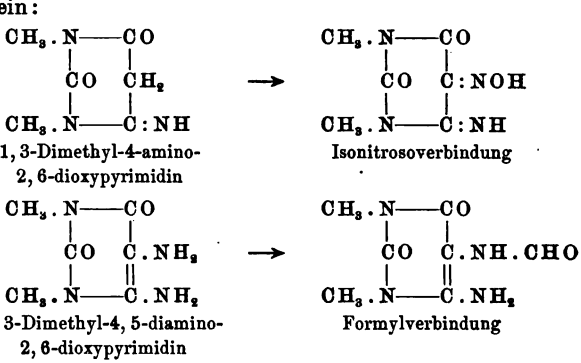


Cyanacetylchlorid — Dimethylharnstoff — Cyanacetyldimethylharnstoff

Läßt man diese Reaktion bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid in Pyridinlösung vor sich gehen, so geht die Kondensation unter Ringschluß noch weiter zu dem 1,3-Dimethyl-4-amino-2,6-dioxypyrimidin:

Cyanacetyldimethylharnstoff — 1,3-Dimethyl-4-amino-2,6-dioxypyrimidin

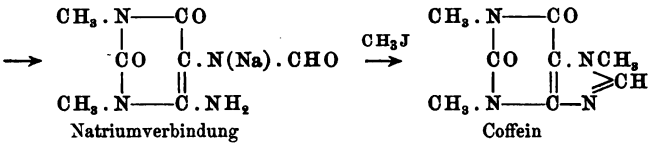
Durch Einwirkung von salpetriger Säure erhält man, wie bei 3., die Isonitrosoverbindung des Dimethylaminodioxypyrimidins, welche sich zu dem 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-2,6-dioxypyrimidin reduzieren läßt. Das letztere liefert mit Ameisensäure eine Formylverbindung, welche beim Kochen mit Jodmethyl in Natriumäthylatlösung methyliert wird, gleichzeitig findet aber auch Anhydrisierung statt und damit der Übergang in das 1,3,7-Trimethylxanthin, das Coffein:



1,3-Dimethyl-4-amino-2,6-dioxypyrimidin — Isonitrosoverbindung

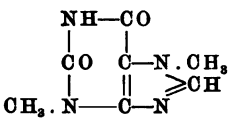
1,3-Dimethyl-4,5-diamino-2,6-dioxypyrimidin — Formylverbindung

[1]) Mulder, Berl. Ber. 12, 466.



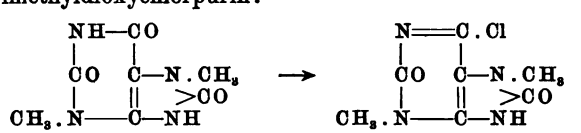
Natriumverbindung — Coffein

2. Theobromin = 3,7-Dimethylxanthin.



Das Theobromin ist das älteste und wichtigste Dimethylxanthin. Für die Beurteilung der Konstitution dieses Alkaloides ist sein Zusammenhang mit dem Coffein von Wichtigkeit; es läßt sich nämlich durch Einführung einer Methylgruppe in dieses überführen. Da das Coffein aber drei Methylgruppen enthält, so bleibt noch die Frage zu entscheiden, welche derselben in dem Theobromin fehlt.

E. Fischer[1]) konnte zeigen, daß bei der Einwirkung von feuchtem Chlor auf Theobromin Monomethylharnstoff und Monomethylalloxan entsteht, von denen das letztere als Dimethylalloxantin isoliert wurde. Das Theobromin enthält demnach einen Alloxankern mit einer Methylamin- und einer Ammoniakgruppe. Die entscheidenden Daten für die Beurteilung der Struktur des Theobromins hat erst die Synthese aus der 3,7-Dimethylharnsäure geliefert[2]) [3]). Bei der Behandlung der letzteren mit einem Gemisch von Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid entsteht das Dimethyldioxychlorpurin:

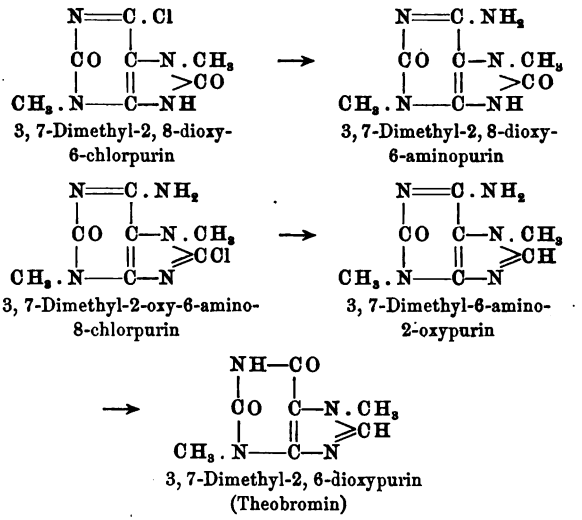


3,7-Dimethylharnsäure — Dimethyldioxychlorpurin

Durch Erhitzen mit Ammoniak wird das Chlor durch die Aminogruppe ausgetauscht, und wenn man nun abermals Phos-

[1]) E. Fischer, Berl. Ber. **15**, 32 (1882).
[2]) Derselbe, ebenda **30**, 1839.
[3]) Derselbe, ebenda **32**, 469.

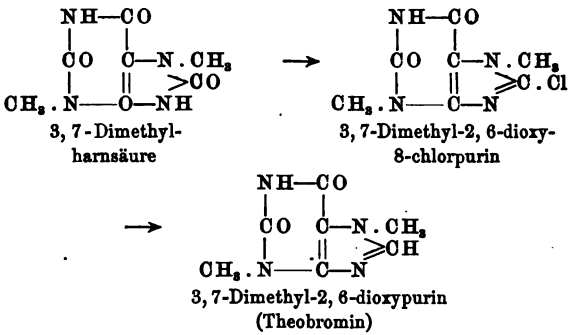
phoroxychlorid zur Einwirkung bringt, so wird das in Stellung 8 befindliche Sauerstoffatom gegen Chlor ausgetauscht und es entsteht das 3,7-Dimethyl-6-amino-2-oxy-8-chlorpurin, welches durch Reduktion in das 3,7-Dimethyl-6-amino-2-oxypurin übergeht. Diese Base aber verliert bei der Behandlung mit salpetriger Säure die Aminogruppe und es entsteht das Theobromin. Diese Synthese, welche sich durch folgende Formelbilder veranschaulichen läßt, hat zugleich auch das entscheidende tatsächliche Material für die Feststellung der Struktur des Theobromins erbracht; denn die beiden Aminokörper geben bei der Oxydation mit Chlor kein Methylguanidin, was der Fall sein müßte, wenn die Methylgruppe im Theobromin in der Stellung 1 sich befinden würde:



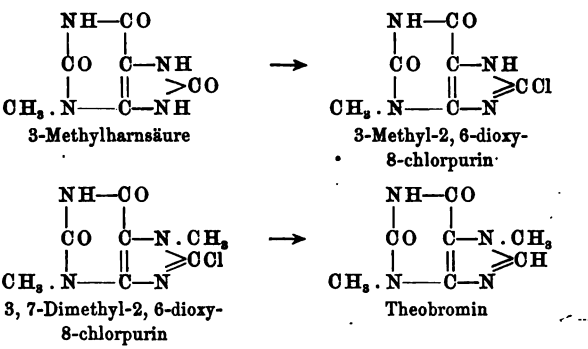
Diese immerhin umständliche Synthese läßt sich nach E. Fischer und F. Ach[1]) wesentlich vereinfachen, wenn man zwecks Chlorierung die 3,7-Dimethylharnsäure nicht mit einem Gemisch von Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid, sondern mit ersterem allein erhitzt. Der Sauerstoffersatz durch Chlor erfolgt dann nicht in Stellung 6, sondern in Stellung 8, was aber gar nichts anderes bedeutet, als daß man durch diese Reaktion

[1]) E. Fischer und F. Ach, Berl. Ber. **31**, 1980 ff.

von der 3,7-Dimethylharnsäure direkt zu dem Chlortheobromin gelangt. Das letztere läßt sich durch Erwärmen mit Jodwasserstoff unter Zusatz von Jodphosphonium auf dem Wasserbade leicht zu dem Theobromin reduzieren. Es wird als das Jodhydrat desselben erhalten und aus diesem durch Ammoniak abgeschieden. Die Ausbeute ist so gut wie quantitativ. Diese Synthese entspricht folgenden Formulierungen:



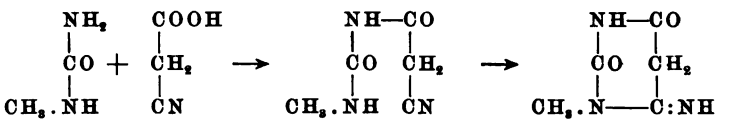
Man kann auch bei dieser Art der Synthese des Theobromins von der 3-Methylharnsäure ausgehen und diese durch Kochen mit Phosphoroxychlorid in das 3-Methyl-2,6-dioxy-8-chlorpurin überführen [1]). Das letztere läßt sich in alkalischer Lösung sowohl mit Jodmethyl, wie mit methylschwefelsaurem Kalium in das Chlortheobromin überführen, welches, wie oben schon angeführt, durch Jodwasserstoff zu Theobromin reduziert wird:



[1]) E. Fischer und F. Ach, Berl. Ber. 31, 1982.

Da nun die 3-Methylharnsäure sich leicht durch direkte Methylierung aus Harnsäure erhalten läßt, so ist man auch imstande, aus dieser durch verhältnismäßig einfache Operationen das Theobromin zu gewinnen.

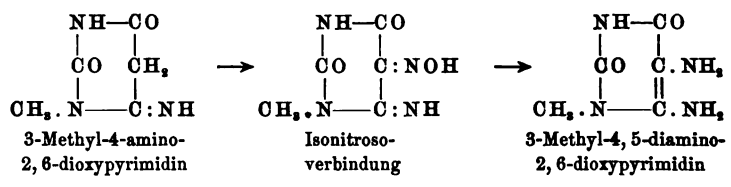
Die Synthese des Coffeins aus Cyanessigsäure und symmetrischem Dimethylharnstoff läßt sich auf das Theobromin übertragen. Man geht hierbei von Methylharnstoff und Cyanessigester aus, welche sich unter dem Einfluß von Phosphoroxychlorid in Pyridinlösung zu dem Cyanacetylmethylharnstoff kondensieren. Dieser letztere geht beim Erwärmen mit Natronlauge in das 3-Methyl-4-amino-2,6-dioxypyrimidin über:



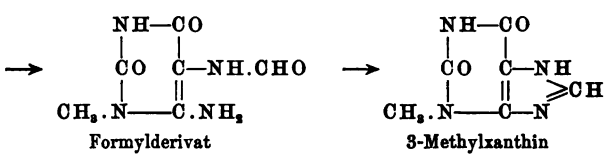
Methylharnstoff | Cyanessigsäure | Cyanacetylmethylharnstoff | 3-Methyl-4-amino-2,6-dioxypyrimidin

Durch Einwirkung von Natriumnitrit in essigsaurer Lösung erhält man die entsprechende Isonitrosoverbindung, welche ihrerseits durch Schwefelammonium leicht zu dem 3-Methyl-4,5-diamino-2,6-dioxypyrimidin reduziert werden kann.

Durch Kochen mit 90 proz. Ameisensäure entsteht das Formylderivat, und dieses geht unter Wasserabspaltung in das 3-Methylxanthin über:

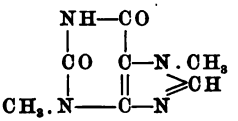


3-Methyl-4-amino-2,6-dioxypyrimidin | Isonitrosoverbindung | 3-Methyl-4,5-diamino-2,6-dioxypyrimidin



Formylderivat | 3-Methylxanthin

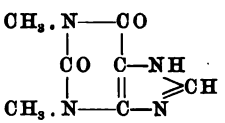
Durch Methylieren in wässerig-alkalischer Lösung bei 80° erhält man dann das 3,7-Dimethylxanthin, das Theobromin:



Theobromin

Die eben besprochenen Synthesen des Theobromins entsprechen dem Schema auf S. 114.

3. Theophyllin = 1,3-Dimethyl-2,6-dioxypurin.

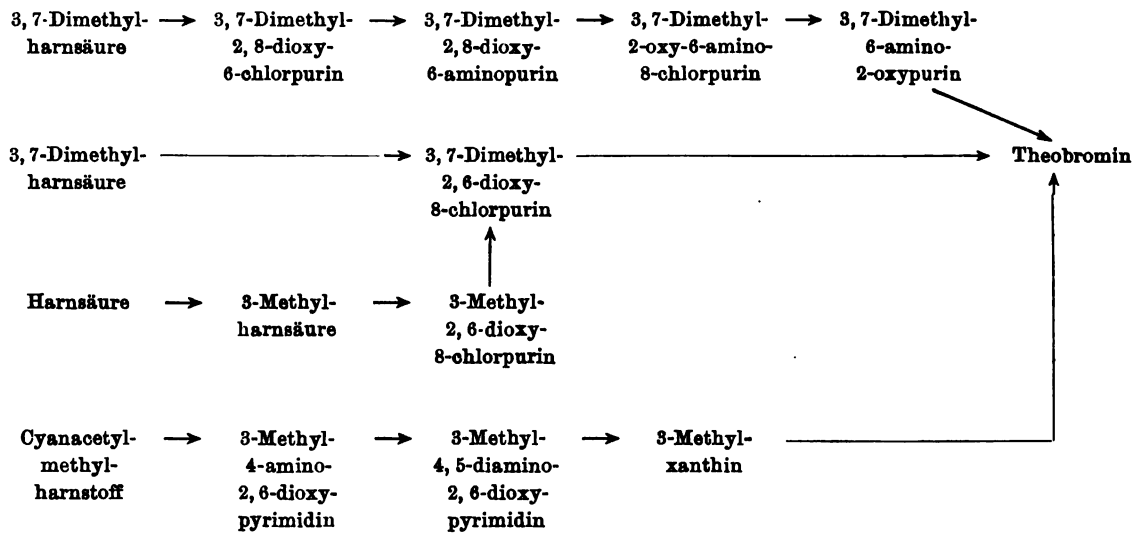


Das Theophyllin ist dem Theobromin isomer, es ist physiologisch besonders wichtig, da es die übrigen Purinbasen an Wirksamkeit erheblich übertrifft. Es liefert bei der Oxydation Dimethylalloxan und Harnstoff [1]) und läßt sich durch Methylieren in Coffein überführen. Diese beiden Reaktionen führten zu der oben angegebenen Strukturformel für das Theophyllin, und diese wurde auch durch die Synthese bestätigt.

Die erste Synthese des Theophyllins und zugleich damit auch die erste Synthese eines Xanthinderivates überhaupt wurde von E. Fischer und L. Ach [2]) ausgeführt. Sie ist in der von diesen beiden Forschern stammenden Coffeinsynthese aus Dimethylharnstoff und Malonylchlorid enthalten und S. 102 schon angeführt. Es sei hier nur kurz wiederholt, daß aus diesen beiden Stoffen in mehreren Operationen die 1,3-Dimethylharnsäure erhalten wird, daß diese sich durch Behandlung mit Phosphoroxychlorid-Phosphorpentachlorid in Chlortheophyllin überführen läßt und daß bei der Reduktion des letzteren mit Jodwasserstoff Theophyllin entsteht.

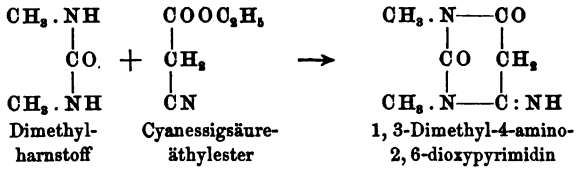
In einfacherer Weise läßt sich das Theophyllin nach der ebenfalls schon erwähnten Traubeschen Synthese von Xanthin-

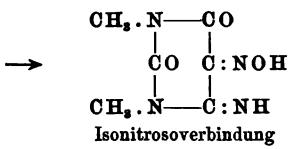
[1]) E. Fischer, Berl. Ber. 21, 2164; Zeitschr. f. phys. Chem. 13, 288.
[2]) Derselbe und L. Ach, Berl. Ber. 28, 3135.

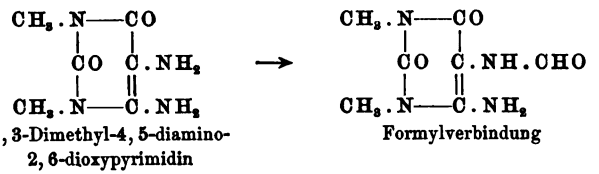


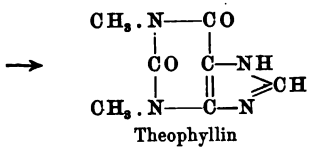
Schema für die Synthesen des Theobromins.

basen gewinnen [1]). Sie lehnt sich eng an die Coffeinsynthese an, man geht von dem symmetrischen Dimethylharnstoff und dem Cyanessigester aus und erhält in den bekannten Reaktionsstufen das 1, 3-Dimethyl-4-amino-2, 6-dioxypyrimidin, die Isonitrosoverbindung, das 1, 3-Dimethyl-4, 5-diamino-2, 6-dioxypyrimidin, dessen Formylderivat und daraus durch Wasserabspaltung das Theophyllin:









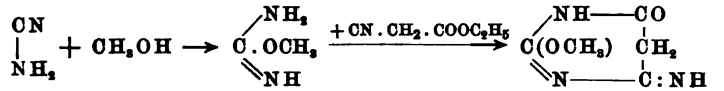
Sowohl bei dem Theophyllin wie bei dem Theobromin wurde diese Synthese von Traube unter Verbesserung der verschiedenen Arbeitsmethoden für eine technische Gewinnung dieser Alkaloide umgearbeitet, so daß beide Alkaloide als synthetische Produkte in den Handel kommen. Das Theophyllin führt dabei den Namen Theocin und übertrifft in seiner diuretischen Wirkung das Theobromin.

---

[1]) W. Traube, Berl. Ber. **33**, 3052 (1900).

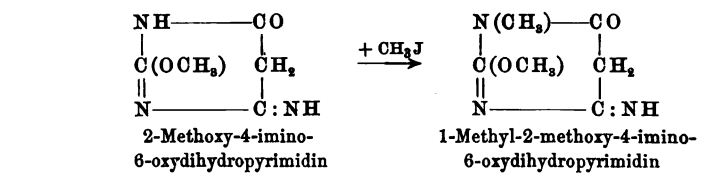
Eine weitere Synthese des Theophyllins stammt von Engelmann [1]) und geht über das 1-Methylxanthin. Das Ausgangsmaterial zu dieser Synthese bildet das Cyanamid und der Cyanessigester.

Das Cyanamid verbindet sich mit Methylalkohol unter dem Einfluß von gasförmiger Salzsäure zu dem von Stieglitz und Mc Kee [2]) zuerst hergestellten Isoharnstoffmethyläther. Diese Base kondensiert sich mit Cyanessigester bei Gegenwart von Natriumäthylat zu einem Pyrimidin, dem 2-Methoxy-4-imino-6-oxydihydropyrimidin, nach folgender Gleichung:



Cyanamid — Methylalkohol — Isoharnstoffmethyläther — 2-Methoxy-4-imino-6-oxydihydropyrimidin

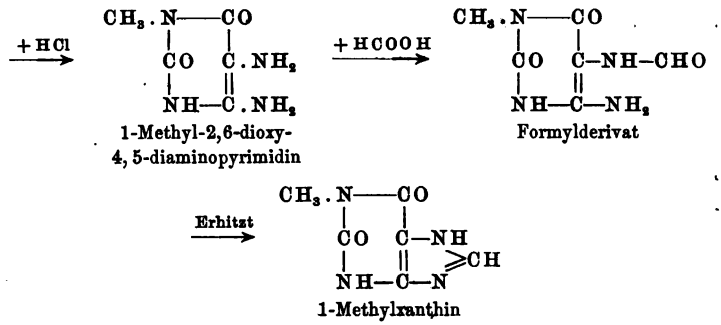
Die letztere Verbindung läßt sich dann methylieren und geht bei der Einwirkung von salpetriger Säure in die lebhaft violett gefärbte 5-Isonitrosoverbindung über, welche bei der Reduktion das 1-Methyl-2-methoxy-4,5-diamino-6-oxypyrimidin liefert. Dies spaltet bei der Behandlung mit konzentrierter Salzsäure unter gemäßigtem Erwärmen Chlormethyl ab und geht in das 1-Methyl-2,6-dioxy-4,5-diaminopyrimidin über. Die Einwirkung von Ameisensäure auf letzteres führt zu einer Monoformylverbindung, welche beim Erhitzen unter Abspaltung von Wasser das 1-Methylxanthin bildet:



2-Methoxy-4-imino-6-oxydihydropyrimidin — 1-Methyl-2-methoxy-4-imino-6-oxydihydropyrimidin

Isonitrosoverbindung — 1-Methyl-2-methoxy-4,5-diamino-6-oxypyrimidin

[1]) Engelmann, Berl. Ber. **42**, 177 (1909).
[2]) Stieglitz und McKee, ebenda **33**, 810 (1900).

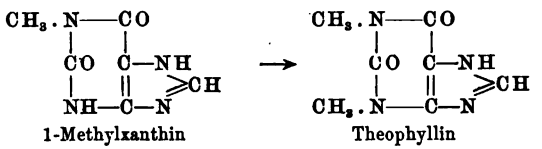


1-Methyl-2,6-dioxy-4,5-diaminopyrimidin

Formylderivat

1-Methylxanthin

Dieses 1-Methylxanthin ist identisch mit dem sich als normaler Bestandteil des Menschenharns vorfindenden Methylxanthin und läßt sich, wie Krüger und Salomon[1]) gezeigt haben, durch Methylierung in das Theophyllin überführen:



1-Methylxanthin — Theophyllin

Durch diesen Übergang in das Theophyllin ist aber auch zugleich der Beweis dafür erbracht, daß die Konstitution das Kondensationsprodukt des Cyanessigesters mit dem Isoharnstoffmethyläther, wofür die zwei Formeln

(I) und (II)

in Betracht gezogen werden müssen, im Sinne der Formel I zu entscheiden ist, denn nur in diesem Falle kann das Theophyllin entstehen. Käme demselben die Formel II zu, so würde man statt Theophyllin das Theobromin erhalten.

V. Oxyphenylalkylaminbasen.

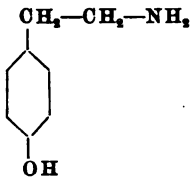
Die Oxyphenyläthylaminbasen haben in den letzten Jahren das Interesse weiter Kreise erregt wegen der starken physiologi-

[1]) Krüger und Salomon, Berl. Ber. **33**, 3665 (1900).

schen Wirkung, welche schon sehr geringe Mengen gewisser Repräsentanten dieser Körperklasse auszuüben vermögen.

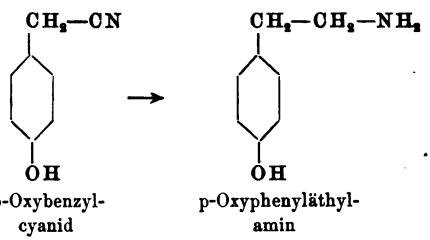
Zu dieser Gruppe von Alkaloiden gehört in erster Linie das Hordenin und das im Mutterkorn sich vorfindende p-Oxyphenyläthylamin. Auch das in der Nebenniere enthaltene Adrenalin gehört in diese Gruppe, doch ist dies als tierisches Alkaloid nicht an dieser Stelle zu behandeln.

p-Oxyphenyläthylamin.



Das p-Oxyphenyläthylamin ist das Alkaloid des Mutterkorns. Es wurde von Barger[1]) aus dieser Droge isoliert. Für seine Synthese kommen verschiedene Methoden in Betracht.

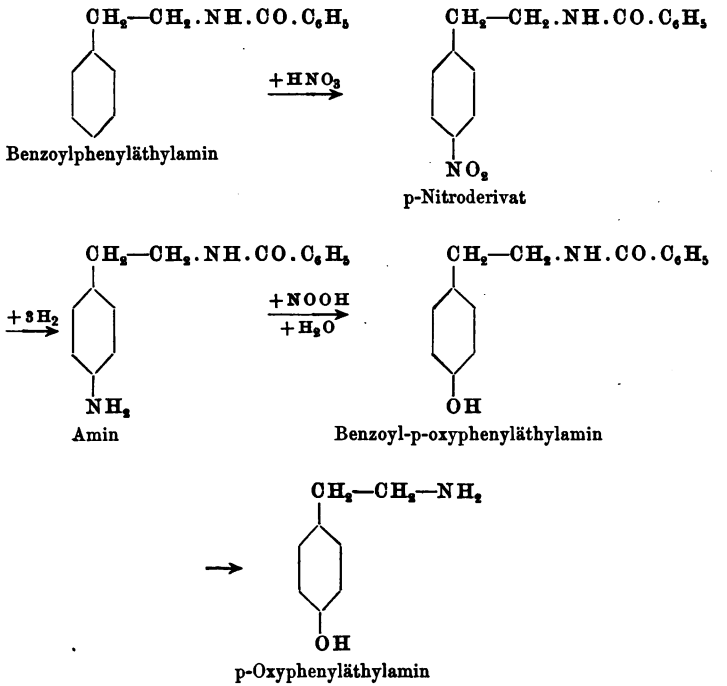
1. p-Oxybenzylcyanid läßt sich durch Reduktion mit Natrium und Alkohol in das p-Oxyphenyläthylamin überführen:



p-Oxybenzylcyanid — p-Oxyphenyläthylamin

2. Das Benzoylderivat des Phenyläthylamins wird durch Nitrierung mit Salpetersäure in das benzoylierte p-Nitrophenyläthylamin übergeführt, welches zu dem entsprechenden Amin reduziert werden kann. Das letztere läßt sich diazotieren und zu dem Phenol umkochen. Wenn man nun die Benzoylverbindung verseift, so erhält man das p-Oxyphenyläthylamin. Diese Synthese läßt sich durch folgendes Schema veranschaulichen:

[1]) Barger, Journ. Chem. Soc. **95**, 1123.

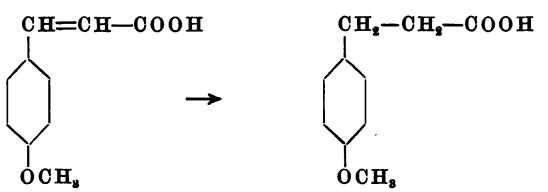


Benzoylphenyläthylamin — p-Nitroderivat

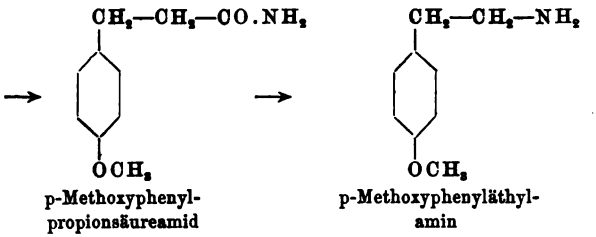
Amin — Benzoyl-p-oxyphenyläthylamin

p-Oxyphenyläthylamin

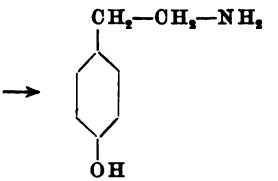
3. p-Methoxyphenylacrylsäure, welche nach der Perkinschen Synthese aus Anisaldehyd, Essigsäureanhydrid und Natriumacetat erhältlich ist, wird zu p-Methoxyphenylpropionsäure reduziert, von dieser über das Chlorid das Amid hergestellt und dieses nach der Methode von A. W. Hofmann zum Amin abgebaut. Nun hat man nur noch das hierbei erhaltene p-Methoxyphenyläthylamin zu entmethylieren, was mit Bromwasserstoffsäure geschieht. Diese Synthese entspricht folgenden Formulierungen:



p-Methoxyphenylacrylsäure — p-Methoxyphenylpropionsäure



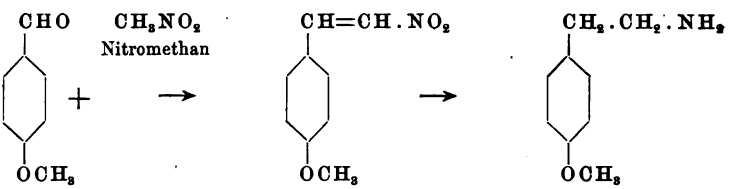
p-Methoxyphenyl-propionsäureamid — p-Methoxyphenyläthyl-amin



p-Oxyphenyläthylamin

4. Der von Rosenmund[1]) benutzte Weg zur Synthese des Hordenins (siehe dort) läßt sich auch zu derjenigen des p-Oxyphenyläthylamins verwenden. Man hat eben nur nötig, das entweder durch Reduktion des p-Methoxynitrostyrols oder über das Oxim des p-Methoxyphenylacetaldehyds erhältliche p-Methoxyphenyläthylamin mit Jodwasserstoff zu entmethylieren, um das p-Oxyphenyläthylamin auch auf diesem Wege synthetisch zu erhalten.

Im ersteren Falle kondensiert man Anisaldehyd mit Nitromethan, um zu dem p-Methoxynitrostyrol zu gelangen, und unterwirft dieses der Reduktion:

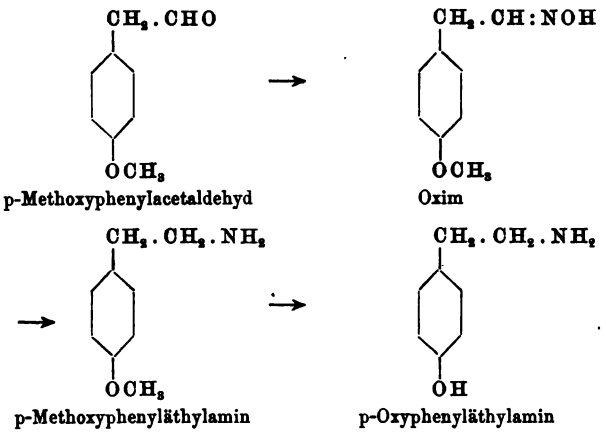


Anisaldehyd — p-Methoxynitrostyrol — p-Methoxyphenyläthylamin

Im zweiten Falle stellt man das Oxim des p-Methoxyphenylacetaldehyds her und reduziert dasselbe:

---

[1]) Rosenmund, Berl. Ber. **42**, 4778.



p-Methoxyphenylacetaldehyd — Oxim

p-Methoxyphenyläthylamin — p-Oxyphenyläthylamin

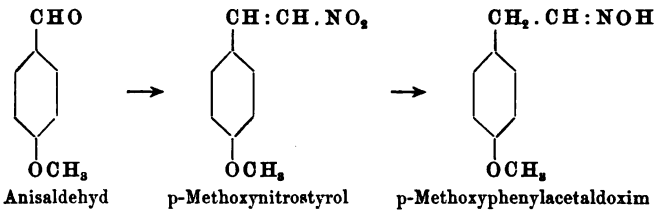
Hordenin.

Das Hordenin findet sich in den Gerstenkeimlingen. Die physiologische Wirkung der Gerstenkeimlinge war schon länger bekannt. In einigen südlichen Distrikten Frankreichs wurde der wässerige Auszug derselben mit Erfolg zur Bekämpfung von Diarrhöe, Ruhr und choleraähnlichen Erkrankungen verwendet. Die Nachforschungen nach dem wirksamen Prinzip in diesen Auszügen führten Léger [1]) zu der Entdeckung des Hordenins, welches er auf Grund seiner Untersuchungen als β-p-Oxyphenyläthyldimethylamin erkannte:

Für die Synthese des Hordenins war die Beobachtung von grundlegender Bedeutung, daß in dem p-Methoxyphenyläthylamin durch Jodwasserstoff die Methoxygruppe leicht in die freie Hydroxylgruppe übergeführt werden kann, ohne daß der übrige Teil des Moleküls durch den Jodwasserstoff verändert wird. Das

[1]) Léger, Compt. rend. **142**, 108.

p-Oxyphenyläthylamin ist nämlich gegen dieses Reagens beständig. Es lag demgemäß der Synthese des Hordenins der Gedanke zugrunde, aus Anisaldehyd und Nitromethan zu dem p-Methoxynitrostyrol zu gelangen und dieses der Reduktion zu unterwerfen. Als erste Reduktionsstufe erhält man hierbei das Oxim des p-Methoxyphenylacetaldehyds, dieses letztere läßt sich aber dann weiter mittels Natriumamalgam zu dem p-Methoxyphenyläthylamin reduzieren, und aus ihm erhält man das p-Oxyphenyläthylamin durch Erhitzen mit starker Jodwasserstoffsäure unter gleichzeitigem Durchleiten von Kohlensäure. Diese Reaktionen seien durch folgende Formulierungen veranschaulicht [1]):



Anisaldehyd — p-Methoxynitrostyrol — p-Methoxyphenylacetaldoxim

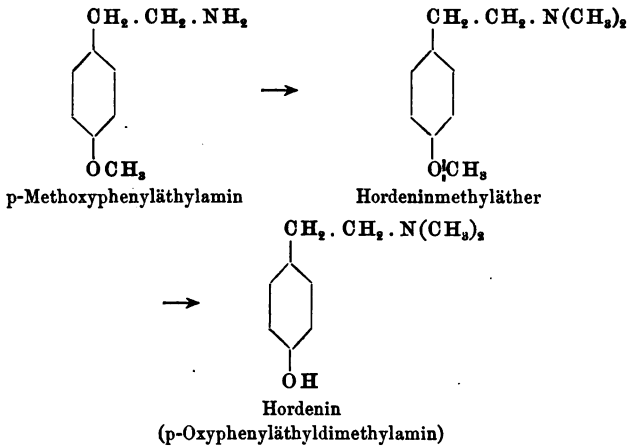
p-Methoxyphenyläthylamin — p-Oxyphenyläthylamin

Das p-Methoxyphenyläthylamin wird für die Hordeninsynthese durch Jodmethyl in alkalischer Lösung methyliert. Der praktischen Durchführung dieser Reaktion stehen jedoch beträchtliche Schwierigkeiten entgegen. Selbst bei Anwendung der berechneten Mengen Jodmethyl geht die Methylierung zum größten Teil bis zur quaternären Base vor sich, aus der auf keine Weise die tertiäre Base gewonnen werden kann, da jeder Eingriff weitergehende Zersetzung des Moleküls nach sich zieht. Die Abtrennung der tertiären Base, also des Hordeninmethyläthers, ist nur dadurch möglich, daß man das Produkt der Methylierung, welches sowohl primäre wie sekundäre, tertiäre und quaternäre Basen enthält, auf mechanische Weise trennt. Der feste Bestandteil desselben

[1]) Rosenmund, Ber. Ber. **43**, 406.

besteht aus quaternärer Base, während der flüssige Anteil ein Gemenge von primärer, sekundärer und tertiärer Base darstellt. Wird nun dieses Gemenge mit Essigsäureanhydrid behandelt, so werden die primäre und sekundäre Base acetyliert, und der Hordeninmethyläther läßt sich dann leicht isolieren. Behandelt man diesen letzteren mit Jodwasserstoff, so wird er entmethyliert und man erhält das p-Oxyphenyläthyldimethylamin, welches sich sowohl in seinem Schmelzpunkt, als auch in seiner Löslichkeit und seinen sonstigen Reaktionen als völlig identisch erwies mit dem natürlich vorkommenden Hordenin.

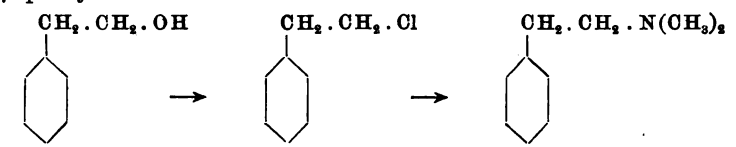
Die letzten Reaktionen lassen sich durch folgende Formeln ausdrücken:



p-Methoxyphenyläthylamin — Hordeninmethyläther

Hordenin
(p-Oxyphenyläthyldimethylamin)

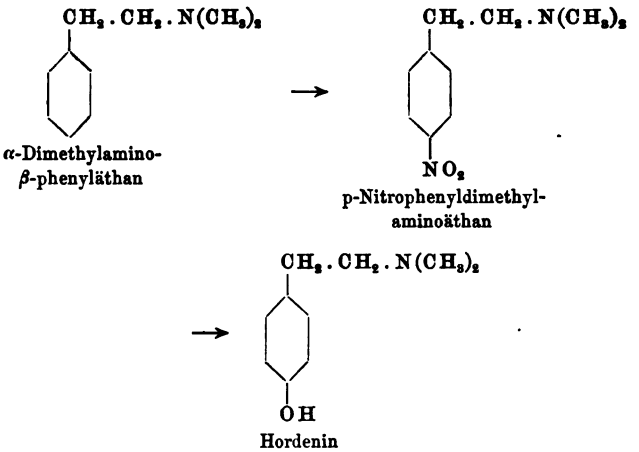
Barger[1]) stellte es aus dem Phenyläthylalkohol her, indem er denselben in das α-Chlor-β-phenyläthan überführte und aus diesem durch Einwirkung von Dimethylamin das α-Dimethylamino-β-phenyläthan erhielt:



Phenyläthyl-alkohol — α-Chlor-β-phenyläthan — α-Dimethylamino-β-phenyläthan

[1]) Barger, Journ. chem. Soc. **95**, 1123.

Das letztere bildet bei der Einwirkung von Salpetersäure ein p-Nitroderivat, welches durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure das entsprechende Amin liefert, aus welchem über die Diazoverbindung das p-Oxyphenyläthyldimethylamin (das Hordenin) erhalten wird:

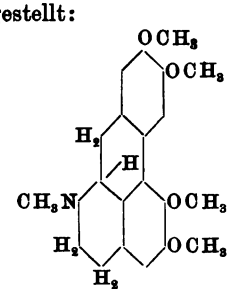


VI. Übergänge der einzelnen Alkaloide ineinander.

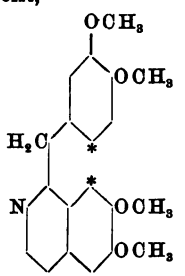
Es ist S. 3 schon darauf hingewiesen worden, daß in den betreffenden Pflanzen nicht ein Alkaloid allein vorkommt, sondern daß neben dem sogenannten Hauptalkaloid auch noch Nebenalkaloide zu finden sind, welche in den meisten Fällen in enger Beziehung zueinander stehen. Es wurde bei dieser Gelegenheit das Kodein und Morphin als Beispiel angeführt. Das erstere ist das Methylmorphin und läßt sich auch durch Methylieren aus dem Morphin herstellen. Bei dem geringen Vorkommen des Kodeins in dem Opium und bei seiner großen Wertschätzung als Heilmittel wird diese Reaktion auch im großen ausgeführt, sie entspricht also einer Synthese des Kodeins aus Morphin.

Es gibt nun aber auch Fälle, bei welchen die gegenseitigen Beziehungen der Alkaloide zueinander nicht so enger Natur sind. Das Opium enthält außer dem Morphin und Kodein auch noch verschiedene andere Alkaloide, wie Papaverin, Thebain, Narkotin, Narcein. Von diesen werden das Morphin, Thebain und Kodein

zu den Alkaloiden der Phenanthrengruppe gezählt, da auf Grund der Abbaureaktionen, welche mit ihnen ausgeführt worden sind, das Ringsystem des Phenanthrens in ihnen angenommen wird. Das Papaverin, Narkotin oder Narcein enthält keinen Phenanthrenring, sie werden zur Gruppe des Isochinolins gezählt. Da sie nun aber nebeneinander in der Pflanze gebildet werden, so dürfte es nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen sein, daß dennoch ein genetischer Zusammenhang zwischen ihnen besteht und daß es vielleicht möglich wäre, das eine in das andere überzuführen. Eine Synthese in diesem Sinne ist aber bei den erwähnten Alkaloiden bis jetzt noch nicht geglückt. Nun hat Gadamar gefunden, daß das in Corydalis cava und Glaucium luteum sich vorfindende Alkaloid Glaucin ebenfalls zu der Phenanthrengruppe gehört, und hat für dasselbe auf Grund seiner Untersuchungen folgende Strukturformel aufgestellt:



Wenn man nun dieser Formel des Glaucins diejenige des Papaverins gegenüberstellt,



so kann man eine enge Beziehung zwischen diesen beiden Alkaloiden unschwer erkennen. Das Glaucin enthält eben zwischen den zwei mit * bezeichneten Kohlenstoffatomen eine Bindung, durch welche das Ringsystem des Phenanthrens gebildet wird.

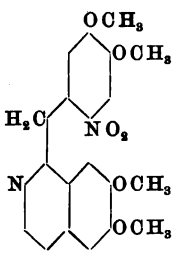
Wenn man also auf synthetischem Wege diese Kohlenstoffbindung herstellen kann, so erhält man eine Base, welche nur noch hydriert und am Stickstoff methyliert zu werden braucht, um auf diese Weise das Glaucin aus dem Papaverin herzustellen. Dies ist Gadamar tatsächlich gelungen, wie im folgenden genauer ausgeführt wird.

A. Übergang aus der Benzylisochinolinreihe in die Phenanthrenreihe.

Synthese des Glaucins aus Papaverin.

Gadamar[1]) hat, wie eben angedeutet, gefunden, daß die Corydalisalkaloide zur Gruppe der Alkaloide des Phenanthrens gehören. Es ist ihm fernerhin gelungen, eines dieser Alkaloide, das Glaucin, synthetisch nach einer von Pschorr aufgefundenen Methode aus dem Papaverin zu erhalten und damit zugleich ein Alkaloid der Isochinolingruppe in ein solches der Phenanthrengruppe überzuführen.

Pschorr[2]) hat zunächst das Papaverin durch Eintragen in konzentrierte Salpetersäure bei 0 bis — 5° in Nitropapaverin übergeführt, welchem, wie durch Oxydation des Jodmethylats und Spaltung des letzteren mit Kalilauge nachgewiesen ist, folgende Konstitutionsformel zukommt.

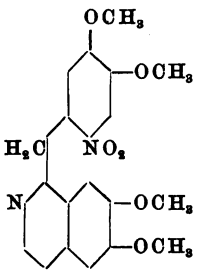


Durch Einwirkung von Dimethylsulfat auf dieses Nitropapaverin erhält man das Methylsulfatmethylat, das durch Umsetzen mit Chlorkalium in wässeriger Lösung das Chlormethylat liefert.

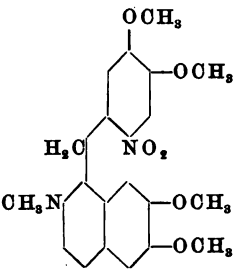
---

[1]) Gadamar, Arch. Pharm. **249**, 680.
[2]) Pschorr, Berl. Ber. **37**, 1926.

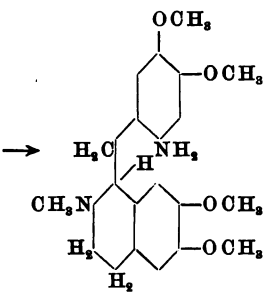
Bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure entsteht r-Aminolaudanosin, welches in schwefelsaurer Lösung unter guter Kühlung mit der berechneten Menge Natriumnitrit diazotiert werden kann. Wird nun die Lösung des Diazokörpers mit Kupferpulver versetzt, so erfolgt unter lebhafter Stickstoffentwickelung und Ringschluß die Bildung eines Phenanthrenderivates, des Phenanthreno-N-methyltetrahydropapaverins:



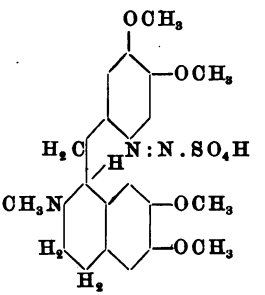
Nitropapaverin



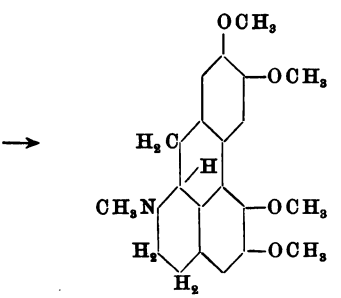
Methylnitropapaverin



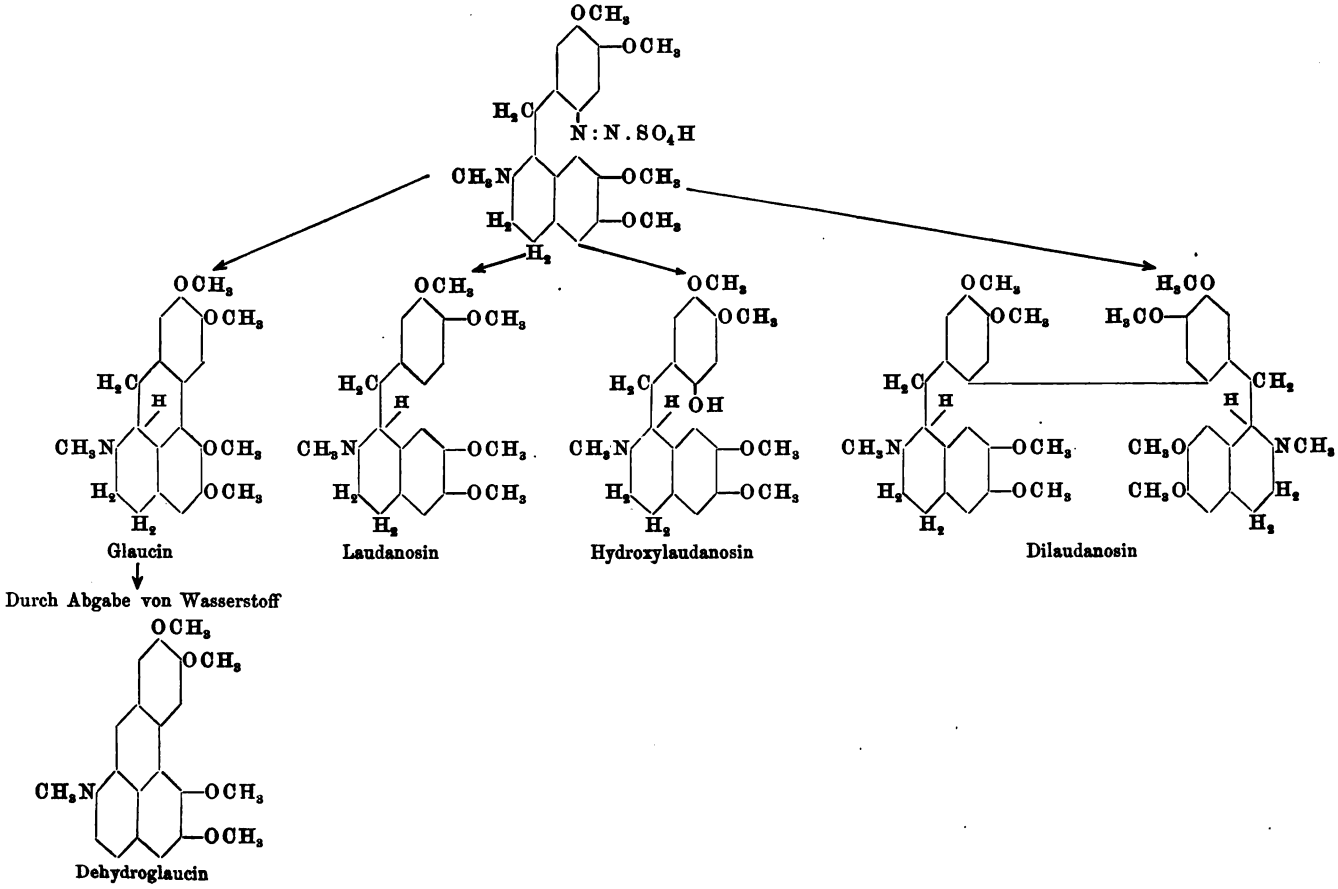
r-Aminolaudanosin



Diazoverbindung



Phenanthreno-N-methyltetrahydropapaverin


Glaucin
Laudanosin
Hydroxylaudanosin
Dilaudanosin
Durch Abgabe von Wasserstoff
Dehydroglaucin

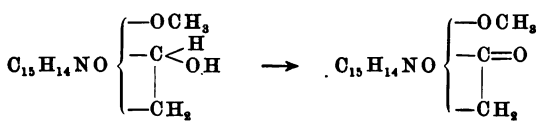
Dieses Phenanthreno-N-methyltetrahydropapaverin ist nun aber gar nichts anderes als die Racemform des Glaucins, welche sich durch Überführung in d- und l-Bitartarate trennen läßt. Die Identität des synthetisch erhaltenen Alkaloids mit dem Glaucin ist durch Bestimmung des Schmelzpunktes, des spezifischen Drehungsvermögens und der Farbreaktionen sichergestellt. Pschorr gelang allerdings die Isolierung dieser Base nicht, da er nur einen zähen rotbraunen Sirup erhalten hat, welcher auf keine Weise zur Kristallisation gebracht werden konnte. Er erhielt aber aus demselben ein kristallinisches Jodmethylat, welches er für das Jodmethylat der Phenanthrenbase ansah. Wie Gadamar ausführt, dürfte Pschorr gar nicht das gewünschte Jodmethylat in Händen gehabt haben, sondern das Jodmethylat des r-Laudanosins, welches neben dem Glaucin bei dieser Reaktion entstanden ist. Dies sind aber nicht die einzigen Reaktionsprodukte, es konnten vielmehr außer diesen beiden auch noch das r-Hydroxylaudanosin und das r-Dilaudanosin von Gadamar isoliert werden. r-Glaucin und r-Laudanosin entstehen in den größten Mengen, die Ausbeute an r-Hydroxylaudanosin ist verhältnismäßig gering.

Der Verlauf der Reaktion läßt sich durch nebenstehendes Schema veranschaulichen.

B. Übergänge der Opiumalkaloide ineinander.

Kodein aus Thebain.

Ach und Knorr haben aus dem Kodein durch Oxydation mit Chromsäure oder Permanganat das Kodeinon erhalten:



Kodein Kodeinon

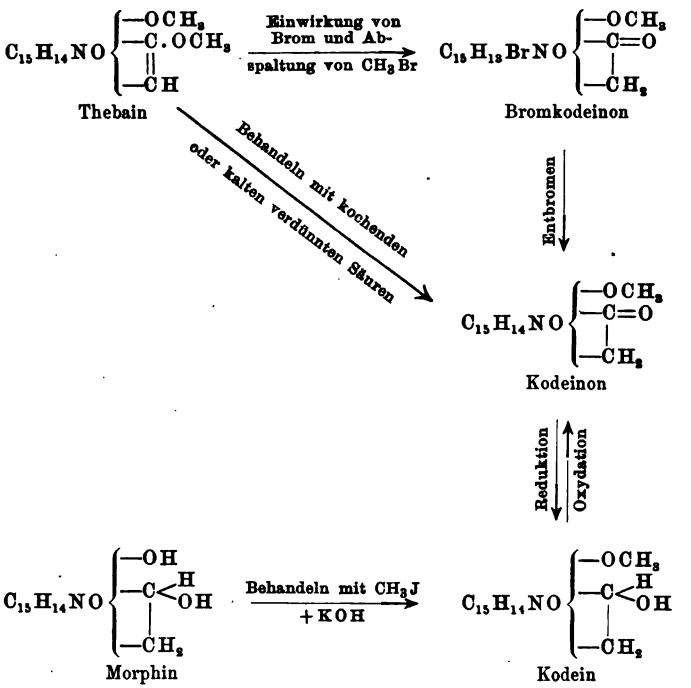
Durch geeignete Reduktion läßt sich das Kodeinon wieder in das Kodein zurückverwandeln. Es ist nun sowohl M. Freund [1]) wie Knorr [2]) gelungen, das Kodeinon auch aus dem Thebain zu

[1]) Freund, Berl. Ber. **39**, 844.
[2]) Knorr, ebenda **39**, 1409.

gewinnen und damit unter Berücksichtigung der Reduzierbarkeit des Kodeinons zu Kodein einen Übergang des Thebains in das Kodein auszuführen.

Freund erhielt bei der Einwirkung von Brom auf Thebain in Chloroform- oder Eisessiglösung ein leicht zersetzliches Additionsprodukt. Unter den Zersetzungsprodukten konnte als gut kristallisierender Körper das Bromhydrat eines Bromkodeinons erhalten werden, welches bei der Entbromung durch naszierenden Wasserstoff in Kodeinon verwandelt wird.

L. Knorr erhielt das Kodeinon aus dem Thebain durch einfache Verseifung des letzteren mit kochenden oder kalten verdünnten Säuren. Die Beziehungen dieser Umwandlungen und der entstandenen Umwandlungsprodukte zueinander und zu dem Morphin sind aus folgenden Formeln klar zu ersehen:

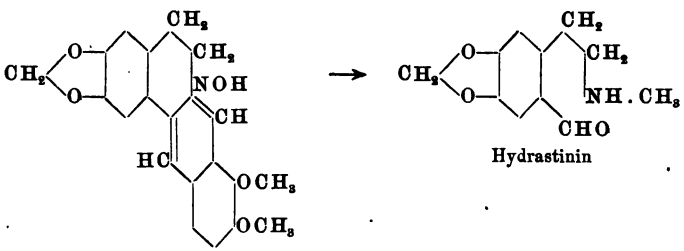


C. Hydrastinin aus Berberin.

Freund[1]) hat gefunden, daß man von den α-Alkyl-, α-Alkaryl- und α-Aryldihydroberberinen zu neuen Basen gelangen kann, wenn man dieselben zu den tetrahydrierten Basen reduziert, an diese Alkylierungsmittel anlagert und alsdann die quaternären Verbindungen nach Überführung in die Ammoniumbasen mit Alkalien kocht. Diese Reaktion entspricht folgenden Gleichungen:

$$C_{20}H_{18}(R)NO_4 + H_2 = C_{20}H_{20}(R)NO_4$$
$$C_{20}H_{20}(R)NO_4 + CH_3J = C_{20}H_{20}(R)NO_4CH_3J$$
$$C_{20}H_{20}(R)NO_4.CH_3OH = H_2O + C_{20}H_{19}(R)(CH_3)NO_4.$$

Es hat sich dann ergeben, daß bei der Oxydation das als Heilmittel geschätzte Hydrastinin entsteht, und somit die Umwandlung des leicht zugänglichen und billigen Berberins in das kostbare Hydrastinin möglich ist. Die Oxydation der Base zu Hydrastinin wird durch Chromsäure, Salpetersäure oder durch Braunstein bei Gegenwart von Schwefelsäure bewirkt:



Berberin → Hydrastinin

VII. Synthesen von Spaltungsprodukten der Alkaloide.

Wie schon mehrfach darauf hingewiesen wurde, hat man beim Studium der Alkaloide zuerst versucht, dieselben in einfachere Verbindungen zu spalten und diese wurden dann wieder mit einander in Reaktion gebracht, so daß dadurch eine partielle Synthese des betreffenden Alkaloids möglich war. Gelang es dann, die einzelnen Spaltungsprodukte auf rein synthetischem Wege herzu-

[1]) Freund, D. R.-P. 241136; Chem. Centr. 1912, I, S 176; vgl. auch das Zusatzpatent Merck, D. R.-P. 256872; Chem. Centr. 1913, I, S. 1904.

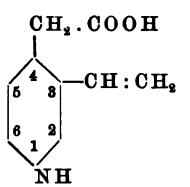
stellen, also aus noch einfacher konstituierten Verbindungen aufzubauen, so wurde aus der partiellen Synthese eine totale. Wir haben hierfür ein sehr schönes Beispiel an dem Atropin kennen gelernt. Dasselbe liefert bei der Hydrolyse Tropanol und Atropa- bzw. Tropasäure. In partieller Synthese läßt es sich aus diesen beiden Spaltungsprodukten wieder aufbauen, als jedoch Ladenburg und Rügheimer die Atropasäure und Willstätter das Tropanol synthetisch herzustellen vermochten, waren die Voraussetzungen für die totale Synthese des Atropins gegeben, wie wir sie S. 54 kennen gelernt haben.

Während nun aber in dem genannten Falle die Spaltungsprodukte in sehr einfacher Beziehung zu dem betreffenden Alkaloide standen, ist dies bei anderen Alkaloiden nicht immer der Fall. Durch die Abbaureaktionen kann das ganze Molekül des betreffenden Alkaloids derart in Mitleidenschaft gezogen werden, daß eine einfache Vereinigung der Spaltungsprodukte nicht mehr möglich ist, und doch ist die Synthese von solchen Spaltungsprodukten einerseits für die Konstitutionsbestimmung des Alkaloids von großem Wert und bietet andererseits auch für die Synthese in vielen Fällen wichtige Hinweise.

Es sollen daher im folgenden einige Synthesen, durch welche wichtige Spaltungsprodukte von Alkaloiden erhalten wurden, aufgeführt werden.

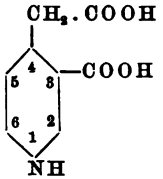
1. Synthese der racemischen Chinoloiponsäuren[1]).

Der oxydative Abbau des Chinins und Cinchonins liefert als Spaltungsprodukte Verbindungen, welche sich einerseits von einem Chinolinkern, andererseits vom Piperidin ableiten; die letzteren werden als Loiponderivate bezeichnet. Die Struktur der zur Loiponreihe gehörenden Säuren, insbesondere des Merochinens:

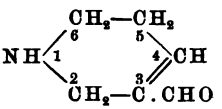


[1]) Wohl und Losanitsch, Berl. Ber. **40**, 4698 (1908).

und der Chinoloiponsäure:



ist von Skraup und Königs aus dem weiterem Abbau erschlossen worden. Wohl hat nun in dem Imidodipropionaldehyd bzw. dessen Acetals $NH[CH_2 . CH_2 . CH(OC_2H_5)_2]_2$ ein Ausgangsprodukt gefunden, von welchem man leicht zu dem β-Tetrahydropyridinaldehyd gelangen kann.



Dieser enthält eine Doppelbindung im Pyridinringe, und zwar in der Stellung, daß Additionen an dieselbe zu einer Kohlenstoffbindung am Kohlenstoffatom 4 des Piperidins, also zu 3,4-Piperidinderivaten führen müssen, wie sie auf Grund der Arbeiten von Skraup und Königs in den Säuren der Loiponreihe vorliegen.

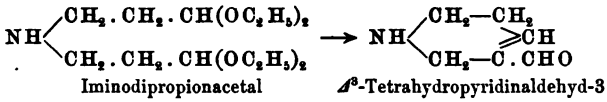
Die erste diesbezügliche Synthese ist Wohl mit dem Δ^3-Nitril-3 des Piperidins gelungen und hat zu zwei stereoisomeren 4-Pipecolin-3-ω-Dicarbonsäuren, also zu den beiden möglichen racemischen Formen der Chinoloiponsäure geführt. Die Trennung der racemischen Chinoloiponsäure in die aktiven Formen ist Wohl und Maag[1]) mit Hilfe der Brucinsalze gelungen, und die Rechtsform der β-Säure erwies sich nach dem Schmelzpunkt, den polarimetrischen und kristallographischen Daten mit der Chinoloiponsäure aus Chinin durchaus übereinstimmend.

Die einzelnen Phasen der Synthese lassen sich aus folgender Zusammenstellung ersehen.

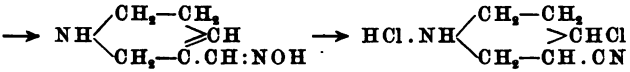
Das Imidodipropionacetal, aus Chlorpropionacetal und Ammoniak hergestellt, läßt sich durch rauchende Salzsäure hydrolysieren und darauf zu dem Δ^3-Tetrahydropyridinaldehyd-3 kondensieren, welcher mit Hydroxylamin ein Oxim liefert[2]). Aus dem salpeter-

[1]) Wohl und Maag, Berl. Ber. **42**, 627 (1909).
[2]) Wohl und Losanitsch, ebenda **40**, 4685.

sauren Salze desselben kann man durch Behandeln mit Thionylchlorid das 4-Chlor-piperidin-3-nitrilchlorhydrat erhalten:

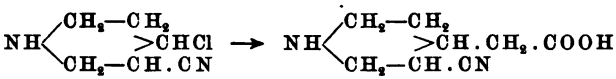


Iminodipropionacetal — Δ^3-Tetrahydropyridinaldehyd-3

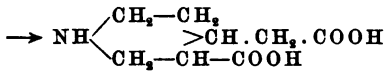


Oxim des Tetrahydropyridinaldehyds — 4-Chlorpiperidin-3-nitrilchlorhydrat

Dieses Chlorpiperidinnitril spaltet sehr leicht HCl ab und geht in das Δ^3-Tetrahydropyridinnitril-3 über, welches nun seinerseits an der Doppelbindung Malonester addiert. Das Additionsprodukt wird mit wenig Baryt verseift, spaltet dabei gleichzeitig Kohlensäure ab und bildet je nach der weiteren Verarbeitung ein Gemenge verschiedener Körper, aus welchem sich zwei isomere racemische Chinoloiponsäuren isolieren ließen.



4-Chlorpiperidin-3-nitril — Nitrilsäure



Chinoloiponsäure

Mit Hilfe der Brucinsalze ließ sich die rac-α-Chinoloiponsäure in die d- und l-Form spalten, bei der rac-β-Chinoloiponsäure war eine Spaltung in die beiden aktiven Formen mit Hilfe der Brucinsalze erst möglich, als man dieselbe in ihr Acetylderivat übergeführt hatte.

Die Übereinstimmung der synthetischen d-β-Chinoloiponsäure mit der aus dem Cinchonin erhaltenen Säure ist von Wohl sowohl durch die Größe der Drehung des Chlorhydrats der Säure, als auch auf kristallographischem Wege ermittelt worden:

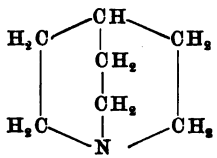
Synthetische d-β-Chinoloiponsäure . . . $\alpha_D^{20} = +38{,}04^0$

Chinoloiponsäure aus Cinchonin . . . . $\alpha_D^{20} = +37{,}96^0$

Originalpräparat von Skraup . . . . . $\alpha_D^{20} = +37{,}87^0$.

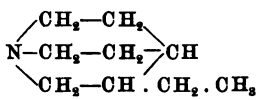
2. Synthese des Chinuclidins aus γ-Pikolin.

Das Ringsystem, welchem die Merochinenhälfte des Chinins angehört, wird als ein Piperidinring angesehen, welcher in einer Brückenbindung zwischen der NH-Gruppe und dem γ-Kohlenstoffatom die Gruppe $-CH_2-CH_2-$ enthält, es wird Chinuclidin genannt:



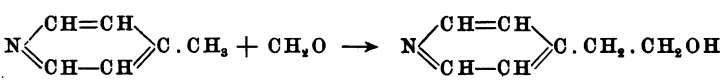
Dieses Ringsystem enthält dann im Chininmolekül noch in β-Stellung zu der NH-Gruppe die Vinylgruppe.

Königs[1]) versuchte, um das gesamte chemische Verhalten an Verbindungen mit derartigem Ringsystem zu studieren, die Synthese des β-Äthylchinuclidins:



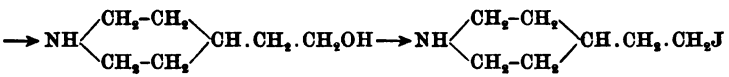
Er konnte dabei auch eine Base in Form ihres Goldsalzes isolieren, mußte aber eine weitere Untersuchung wegen Mangel an Material aufgeben.

Das einfache Chinuclidin haben nun Löffler und Stietzel[2]) auf synthetischem Wege erhalten. Diese beiden Chemiker gingen vom γ-Pikolin aus, welches sie mit Formaldehyd unter Einhaltung besonderer Bedingungen zu dem γ-Pikolylalkin kondensierten. Durch Reduktion nach der Methode von Ladenburg wurde das γ-Pikolylalkin in das γ-Pipekolylalkin übergeführt, aus welchem durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure das Jodid dargestellt wurde. Dieses letztere läßt sich unter Abspaltung von Jodwasserstoff in das Chinuclidin überführen:

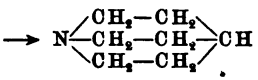


γ-Pikolin — γ-Pikolylalkin

[1]) Königs, Berl. Ber. **35**, 1349.
[2]) Löffler und Stietzel, ebenda **42**, 124.



γ-Pipekolylalkin

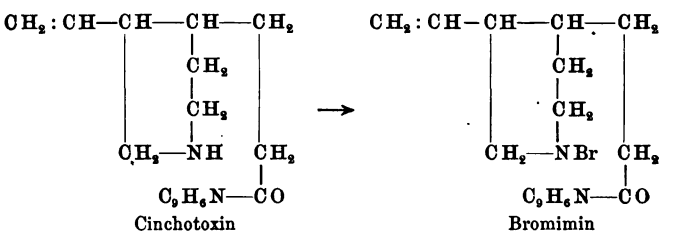


Chinuclidin.

3. Synthese des Cinchonins aus dem Cinchotoxin.

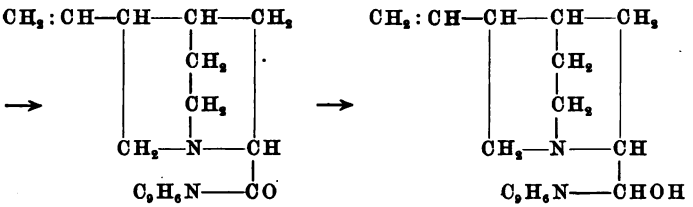
Rabe[1]) hat durch Oxydation des Cinchonins das Cinchoninon erhalten, welches durch Reduktion wieder Cinchonin liefert; von früheren Chemikern ist schon gefunden worden, daß das Cinchonin sich unter gewissen Bedingungen unter Aufspaltung des Chinuclidinringes in ein Keton überführen läßt, welches Cinchotoxin genannt wurde. Cinchonin und Cinchotoxin sind Isomere, die mit dem Übergang des ersteren in das letztere verbundene Isomerisierung ist nicht völlig geklärt. Es ist aber Rabe gelungen, eine direkte Umkehrung derselben auszuführen.

Das Cinchotoxin geht bei der Behandlung mit unterbromiger Säure unter besonders gewählten Bedingungen in ein Bromimin über, welchem durch Natriumäthylatlösung ein Molekül Bromwasserstoff unter Bildung des Cinchoninons entzogen wird. Das letztere wird nun sowohl von sauren wie alkalischen Lösungsmitteln sehr leicht angegriffen und zu dem Cinchonin reduziert[2]). Die Synthese des Cinchonins aus dem Cinchotoxin entspricht daher folgenden Formelbildern:



Cinchotoxin Bromimin

[1]) Rabe, Berl. Ber. **44**, 2088.
[2]) Derselbe, ebenda **41**, 67 (1908).



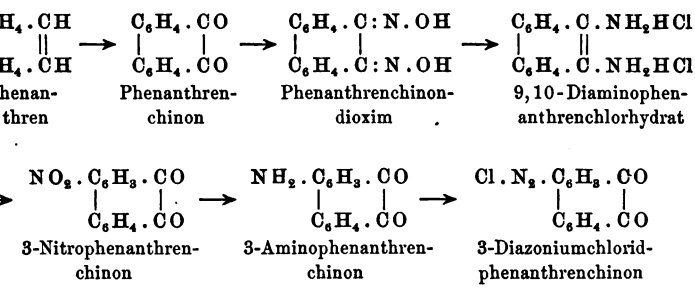
Cinchoninon Cinchonin.

4. Synthese des Morpholchinons aus Phenanthren.

Die Stammsubstanz des stickstofffreien Spaltungsproduktes des Morphins ist das Morphol, ein Dioxyphenanthren[1]). Die Zugehörigkeit desselben zum Phenanthren geht daraus hervor, daß sich das Acetyl-Methylmorphol durch Chromsäure in Eisessiglösung zu einem Chinon oxydieren läßt, welches sämtliche Reaktionen eines Phenanthrenchinons zeigt.

J. Schmidt und Söll[2]) konnten nun, vom Phenanthren ausgehend, zu dem Morpholchinon gelangen. Dieses wurde als Acetylderivat charakterisiert, welches in allen Eigenschaften vollständig übereinstimmte mit dem von Vongerichten durch Abbau des Morphins erhaltenen Diacetylmorpholchinon.

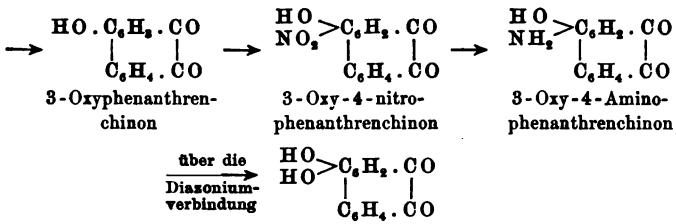
Der Weg, den diese beiden Forscher zur Synthese eingeschlagen haben, läßt sich an folgendem Schema ersehen[3]):



Phenanthren — Phenanthrenchinon — Phenanthrenchinondioxim — 9,10-Diaminophenanthrenchlorhydrat

3-Nitrophenanthrenchinon — 3-Aminophenanthrenchinon — 3-Diazoniumchloridphenanthrenchinon

[1]) Vongerichten, Berl. Ber. **30**, 2439.
[2]) Schmidt und Söll, ebenda **41**, 3696 (1908).
[3]) J. Schmidt, Die Alkaloidchemie in den Jahren 1907 bis 1911, S. 213.



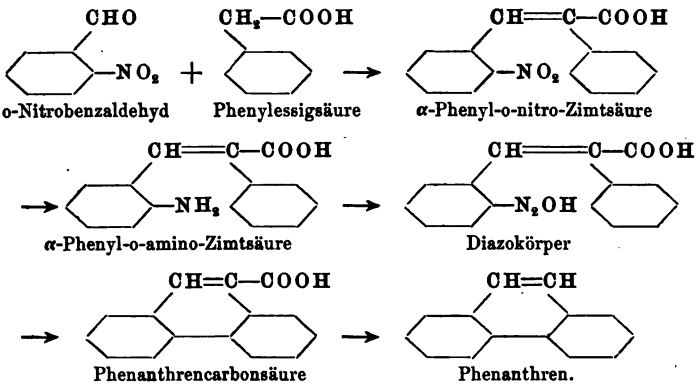
5. Synthese des beim Abbau des Thebenins erhaltenen 3,4-Dimethoxy-8-äthoxyphenanthrens.

Bei dem Abbau der Opiumalkaloide wurden als stickstofffreie Spaltungsprodukte Verbindungen erhalten, welche nach den eingehenden Untersuchungen von Freund[1]), Knorr[2]) und Vongerichten[3]) als Phenanthrenderivate anzusehen sind. Für die Aufstellung der Konstitutionsformel der betreffenden Alkaloide ist es nun von großer Wichtigkeit, die Stellung zu erfahren, welche die Substituenten in dem Phenanthrenringe einnehmen. Zur Lösung dieser Fragen hat sich die von Pschorr[4]) entdeckte Phenanthrensynthese mit Vorteil verwenden lassen, da es mit ihrer Hilfe möglich ist, die Stellung der Substituenten eindeutig nachzuweisen. Es soll deshalb in der vorliegenden Zusammenfassung der Synthese von Pflanzenalkaloiden die Pschorrsche Phenanthrensynthese nicht unerwähnt bleiben, da gerade sie gestattete, manche strittige Konstitutionsfrage zu lösen. Das beim Abbau des Thebenins erhaltene stickstofffreie Produkt wurde als ein 3,4-Dimethoxy-8-äthoxyphenanthren durch seine Synthese eindeutig erkannt, ebenso das aus Apomorphin erhältliche Produkt als das 3,4,8-Trimethoxyphenanthren, oder das aus dem Morphothebain über die Trimethylphenanthrencarbonsäure erhältliche Tetramethoxyphenanthren als ein 3,4,6,8-Tetramethoxyderivat.

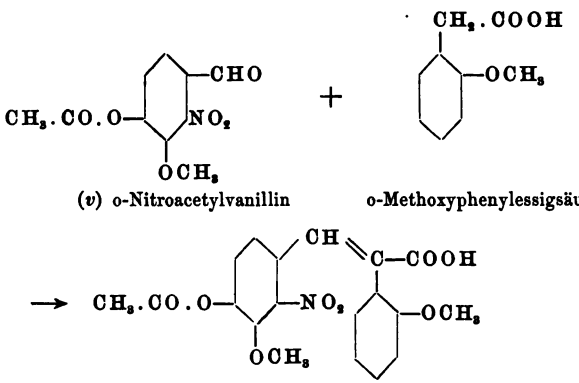
Pschorr kondensiert nach der Perkinschen Methode o-Nitrobenzaldehyd mit Phenylessigester und erhält dadurch die α-Phe-

[1]) Freund, Berl. Ber. **30**, 1390.
[2]) Knorr, ebenda **27**, 1148.
[3]) Vongerichten, ebenda **31**, 51.
[4]) Pschorr, ebenda **29**, 496 und **33**, 162.

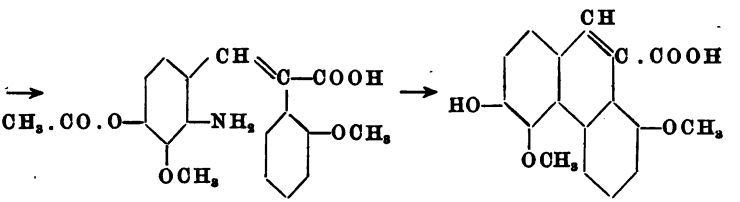
nyl-o-nitrozimtsäure, welche sich durch Reduktion leicht in die zugehörige Aminosäure überführen läßt. Die Diazoverbindung der letzteren liefert in schwachsaurer Lösung mit Kupferpulver durchgeschüttelt, unter Abspaltung von Stickstoff und Wasser durch Ringschluß Phenanthrencarbonsäure, welche bei der Destillation Kohlendioxyd verliert und in Phenanthren übergeht:



Zur Synthese des 3,4,8-Trimethoxyphenanthrens ging dann Pschorr[1]) einerseits von der o-Methoxyphenylessigsäure und andererseits von dem (*v*) o-Nitroacetvanillin aus. Die Synthese selbst ist durch folgendes Schema ersichtlich:

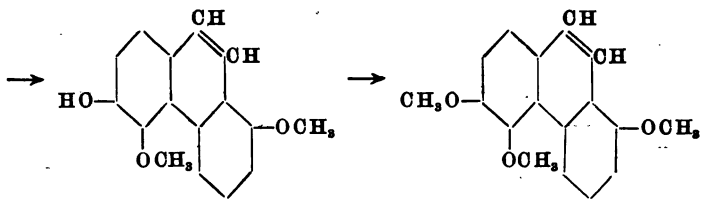


[1]) Pschorr, Berl. Ber. 33, 176 (1900).



(α) o-Methoxyphenyl-(ν) o-amino-acetylvanillylacrylsäure

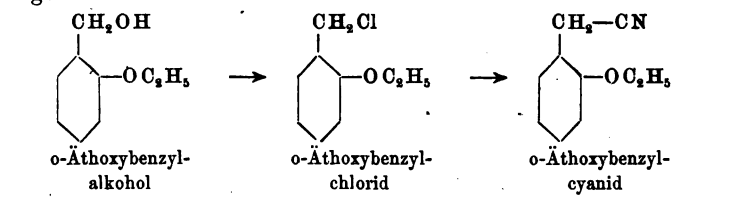
α-Pseudothebaolcarbonsäure



α-Pseudothebaol

3, 4, 8-Trimethoxyphenanthren

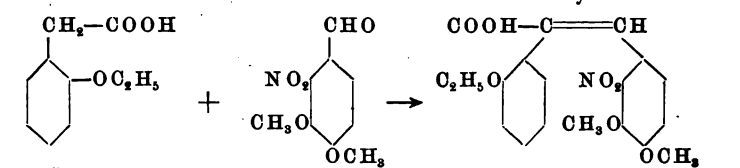
Das 3, 4-Dimethoxy-8-äthoxyphenanthren entsteht in derselben Reaktion nach Pschorr und Zeidler[1]) aus dem vic-o-Nitrovanillinmethyläther und der o-Äthoxyphenylessigsäure. Die letztere stellten sie aus dem Saligenin, dem o-Äthoxybenzylalkohol, her, überführten diesen in das Chlorid und erhielten aus dem letzteren das Cyanid, welches durch Verseifung die o-Äthoxyphenylessigsäure lieferte. Die Synthese verläuft demgemäß nach folgendem Schema:



o-Äthoxybenzylalkohol

o-Äthoxybenzylchlorid

o-Äthoxybenzylcyanid

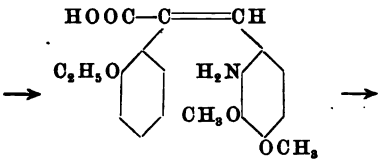


o-Äthoxyphenylessigsäure

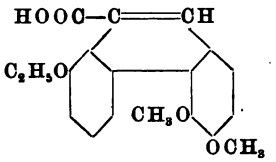
vic-o-Nitrovanillinmethyläther

(α)-o-Äthoxyphenyl-(ν)o-nitromethylvanillylacrylsäure

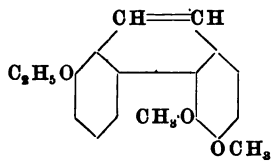
[1]) Pschorr und Zeidler, Ann. d. Chem. **373**, 75.



(α)-o-Äthoxyphenyl-vic-o-amino-methylvanillylacrylsäure

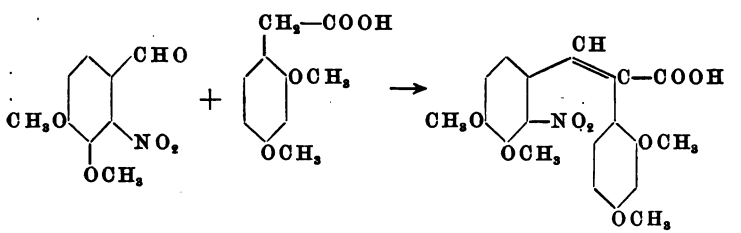


3,4-Dimethoxy-8-äthoxyphenanthren-9-carbonsäure



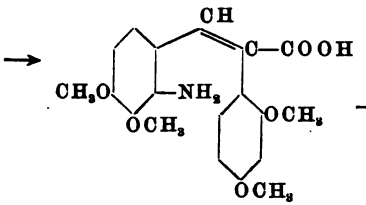
3,4-Dimethoxy-8-äthoxyphenanthren

Bei der Synthese des 3,4,6,8-Tetramethoxyphenanthrens[1]) diente als Ausgangsmaterial der vic-o-Nitrovanillinmethyläther und die 2,4-Dimethoxyphenylessigsäure, welch letztere aus dem Dimethyläther des Resorcinaldehyds erhalten wird. Die Perkinsche Reaktion führte zunächst zu dem entsprechenden o-Nitrozimtsäurederivat, dessen Reduktion eine Aminosäure ergab, deren Diazoniumsalz beim Verkochen mit Kupferpulver die 3,4,6,8-Tetramethoxyphenanthren-9-carbonsäure liefert. Aus ihr kann durch Erhitzen der Lösung in Eisessig unter Kohlensäureabspaltung das Tetramethoxyphenanthren gewonnen werden:

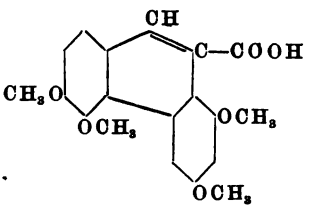


o-Nitrovanillin-methyläther | 2,4-Dimethoxyphenyl-essigsäure | α-2,4-Dimethoxyphenyl-o-nitromethylvanillylacrylsäure

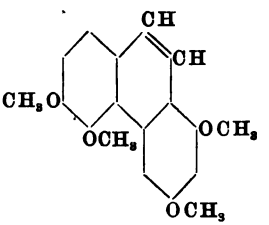
[1]) Pschorr und Knöffler, Ann. d. Chem. 382, 50.



(α)-2,4-Dimethoxyphenyl-o-amino-methylvanillylacrylsäure



3,4,6,8-Tetramethoxyphenanthren-9-carbonsäure



3,4,6,8-Tetramethoxyphenanthren.

Literaturübersicht.

Abderhalden, Biochemisches Handlexikon. Bd. V: Die Pflanzenalkaloide, von J. Schmidt. Berlin.

Schmidt, J., Über die Erforschung der Konstitution und die Versuche zur Synthese wichtiger Pflanzenalkaloide. Stuttgart 1900.

Derselbe, Die Alkaloidchemie in den Jahren 1900 bis 1904. Stuttgart 1904. — Die Alkaloidchemie in den Jahren 1904 bis 1907. Stuttgart 1907. — Die Alkaloidchemie in den Jahren 1907 bis 1911. Stuttgart 1911.

Scholtz, M., Der künstliche Aufbau der Alkaloide. Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge, Bd. II. Stuttgart 1898.

Winterstein und Trier, Die Alkaloide. Berlin 1910.

Sachregister.

Acetalamin 92.
Acetoveratron 91.
Acetylatropin 55.
Alkylierung, intramolekulare 42.
Aminolaudanosin 127.
β-Aminopyridin 34.
Anhydroecgonin 58, 62.
Arecaidin 25, 26, 28.
Arecain 26.
Arecolin 25, 26, 28.
Atropamin 56.
Atropasäure 37.
Atropin 53, 55.

Benzoylecgonin 62.
Berberin 79, 131.

Caffolin 99.
Chinin 133.
Chinoloiponsäure 132, 133, 134.
Chinuclidin 135, 136.
Cinchonin 136, 137.
Cinchoninon 137.
Cinchotoxin 136.
Cinnamoylcocain 66.
Cocain 57, 63, 65, 66.
Coffein 97, 98, 100, 102, 104, 107.
Coniin, Racemform 18, 19, 21.
d-Coniin 21.
Conylen 18.
Conyrin 18.
Cotarnin 87, 91.
Cyanacetylchlorid 108.
Cyanacetyldimethylharnstoff 108.
Cyanacetylguanidin 105.
Cyanacetylmethylharnstoff 112.
Cyanamid 116.
Cyanessigsäure 112.
Cyanessigsäureäthylester 105, 115.
Cycloheptadien 45.
Cycloheptatrien 46.
Cyclohepten 44.

2,4-Diamino-6-oxypyrimidin 105.
Dibromcotinin 33.
Dibromticonin 33.
Dihydroanhydroecgonin 62.
Dihydronicotyrin 35.
Dihydropapaverin 77, 78.
Dilaudanosin 129.
3,4-Dimethoxy-8-äthoxyphenanthren 138, 141.
Dimethylalloxan 98, 103.
Dimethylbarbitursäure 101.
1,3-Dimethyl-2,6-dioxypurin 113.
Dimethylharnsäure 101, 109, 111.
Dimethylharnstoff 100, 108, 115.
Dimethylkaffeesäure 76.
Dimethyluramil 101.
3,7-Dimethylxanthin 109.
Dragendorffs Reagens 8.

Ecgonin 58, 59, 61, 66.
Erdmanns Reagens 7, 8.

Fröhdes Reagens 7, 8.

Glaucin 125, 126, 129.
Gnoscopin 84.
Guajakol 88.
Guanidin 105.
Guanin 107.
Guvacin 26.

Harnsäure 104.
Homatropin 69.
Homoprotocatechusäure 72.
Homoveratrumsäure 72, 80.
Hordenin 118, 121, 124.
Hordeninmethyläther 123.
Hydrastin 92.
Hydrastinin 70, 93, 95, 131.
Hydrocotarnin 84.
Hydrotropidin 40.
Hydroxycoffein 104, 105.